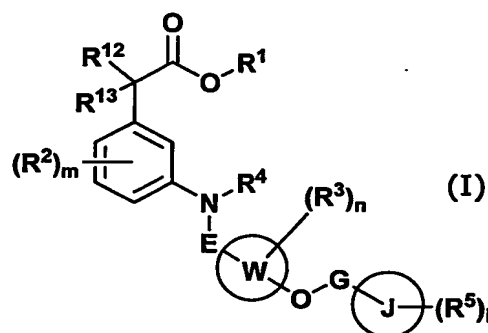


## 明 細 書

カルボン酸化合物およびそれらを有効成分として含有する医薬組成物

## 5 技術分野

本発明は、(1) 一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、およびそれらのプロドラッグ、

- 10 (2) それらの製造方法、  
 (3) それらを有効成分として含有する医薬組成物、および  
 (4) それらの用途に関する。

## 背景技術

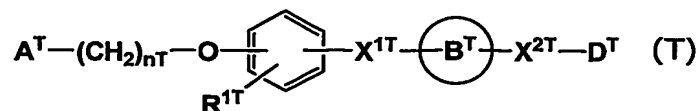
- 15 プロスタグランジン  $D_2$  ( $PGD_2$  と略記する。) は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、アレルギー疾患、例えばアレルギー性鼻炎、気管支喘息、アレルギー性結膜炎などに関与する化学伝達物質のひとつと考えられている。  $PGD_2$  は主として肥満細胞から産生・遊離され、遊離された  $PGD_2$  は気管支収縮、血管透過性亢進、血管拡張または収縮、粘液分泌促進、血小板凝集阻害作用などを示すことが知られている。  $PGD_2$  はインビボ (in vivo) においても気道収縮や鼻閉症状を誘起すること
- 20


が報告されており、全身性マストサイトーシス（肥満細胞症）患者、鼻アレルギー患者、気管支喘息患者、アトピー性皮膚炎患者、蕁麻疹患者などの病態局所で  $PGD_2$  量の増加が認められている（N Engl J Med 1980; 303: 1400-4、Am Rev Respir Dis 1983; 128: 597-602、J Allergy Clin Immunol 5 1991; 88: 33-42、Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 113: 179-83、J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 869-77、J Immunol 1991; 146: 671-6、J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 905-12、N Engl J Med 1986; 315: 800-4、Am Rev Respir Dis 1990; 142: 126-32、J Allergy Clin Immunol 1991; 87: 540-8、J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 458-61）。また、 $PGD_2$  は神経 10 活動、特に睡眠、ホルモン分泌、疼痛に関与しているとされている。さらに、血小板凝集、グリコーゲン代謝、眼圧調整などにも関与しているとの報告もある。

$PGD_2$  は、その受容体のひとつである DP 受容体に結合することにより、その作用を発揮する。DP 受容体拮抗薬は、その受容体に結合し、拮抗する 15 ため、アレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例え 20 ば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節 25 症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に

有用であると考えられている。また、睡眠、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

例えば、WO86/05779 号パンフレットには、一般式 (T)



- 5 (式中、 $A^T$ は水素原子、フェニル基またはフェノキシ基を表わし、 $nT$ は3～10の整数を表わし、 $R^{1T}$ は、水素原子または低級アルコキシ基を表わし、 $X^{1T}$ は $-\text{CH}_2-\text{Y}^{1T}-$  (基中、 $\text{Y}^{1T}$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わす。)、 $-\text{CO}-\text{Y}^{2T}-$  (基中、 $\text{Y}^{2T}$ は $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わす。) 等を表わし、 $\text{B}^T$ は式  で示される基等
- 10 を表わし、 $R^{2T}$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基または $-\text{NR}^{4T}\text{R}^{5T}$ で示される基等を表わし、 $X^{2T}$ は式 $-\text{Y}^{3T}-\text{Y}^{4T}-$  (基中、 $\text{Y}^{3T}$ は単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ または $-\text{NH}-$ を表わし、 $\text{Y}^{4T}$ は途中硫黄原子で中断されていてもよいC1～6アルキレン基を表わす。) 等を表わし、 $D^T$ はカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基等
- 15 を表わす。) で示される化合物が、SRSA (Slow reacting substance of anaphylaxis) 拮抗薬として有用であることが記載されている。

#### 発明の開示

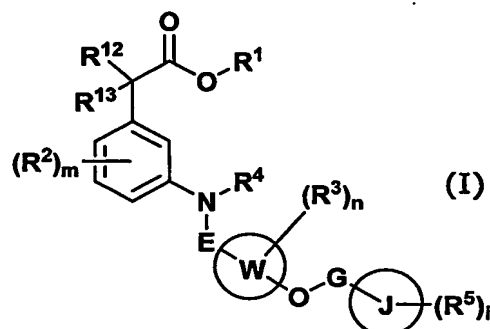
- 20 プロスタグランジン受容体には、サブタイプを含め多くの受容体が存在しており、それぞれ異なった薬理作用を有している。そこで、DP受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対し結合が弱い新規な化合物を見出すことができれば、他の作用を発現しないため、副作用の少

ない薬剤となる可能性があり、このような薬剤を見出すことが求められている。

本発明者らは、DP受容体に特異的に結合し、拮抗する化合物を見出すべく、鋭意研究した結果、一般式(I)で示されるカルボン酸化合物がこの課題を達成することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

# 1. 一般式(I)



(式中、 $R^1$ は、(1)水素原子、(2)C 1～4アルキル基、(3)C 2～4アルケニル基、または(4)ベンジル基を表わし、Eは、 $-CO-$ 基、 $-SO_2-$ 基、または $-CH_2-$ 基を表わし、 $R^2$ は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)C 1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10) $-NR^6R^7$ 基、(11) $-OR^8$ 基で置換されたC 1～4アルキル基、(12)酸化されたC 1～6アルキル基、(13) $-SO_2R^{11}$ 基、(14) $-SOR^{11}$ 基、または(15) $-SR^{11}$ 基を表わすか、または隣接する炭素原子に置換する2つの $R^2$ が一緒になって、(1)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基(該C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。)、または(2)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルケニレン基(該C 2～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい。))、

- い。)を表わし、 $R^3$ は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)C 1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10)–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)–OR<sup>8</sup>で置換されたC 1～4アルキル基、(12)酸化されたC 1～6アルキル基、(13)–SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>基、(14)–SOR<sup>11</sup>基、または(15)–SR<sup>11</sup>基を表わし、 $R^6$ および $R^7$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、 $R^8$ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を表わし、 $R^4$ は、(1)水素原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)ベンジル基、または(4)酸化されたC 1～6アルキル基を表わし、 $R^5$ は、(1)C 1～6アルキル基、(2)C 1～10アルコキシ基、(3)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)–NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキソ基、(12)C 2～6アシル基、(13)シアノ基、(14)–SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>基、(15)–SOR<sup>11</sup>基、(16)–SR<sup>11</sup>基、または(17)酸化されたC 1～6アルキル基を表わし、 $R^9$ および $R^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、 $R^{11}$ は、C 1～6アルキル基または置換されてもよいフェニル基を表わし (ただし、 $R^2 \sim R^5$ における $R^6 \sim R^{11}$ は、同じでもそれぞれ独立して異なってもよい。)、 $\textcircled{W}$ は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、 $G$ は、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基、または(3)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルキニレン基を表わし、 $\textcircled{J}$ は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、 $m$ は0または1～4の

- 整数を表わし、 $n$ は0または1～4の整数を表わし、 $i$ は0または1～11の整数（ただし、 $m$ が2以上を表わすとき、 $R^2$ は同じでも異なってもよく、 $n$ が2以上を表わすとき、 $R^3$ は同じでも異なってもよく、 $i$ が2以上を表わすとき、 $R^5$ は同じでも異なってもよい。）を表わし、 $R^{12}$ および $R^{13}$ は、
- 5 それぞれ独立して、(1)酸化されていてもよいC1～4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)トリハロメチル基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)保護されていてもよいアミノ基、(6)置換されていてもよいフェニル基、(7)置換されていてもよいピリジル基、もしくは(8)水素原子を表わすか、または $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になって、(1)オキシ基、(2)1つの炭素原子が1つの酸素原子、
- 10 窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC2～5アルキレン基（該C2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。）、もしくは(3)置換されていてもよいC1～6アルキリデン基を表わす。ただし、 $R^{12}$ と $R^{13}$ が同時に水素原子を表わす場合は、下記(1)～(32)からなる群から選ばれる化合物を表わす：
- 15 (1) (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、
- (2) (4-クロロ-3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、
- 20 (3) (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、
- (4) (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、
- 25

- (5) (4-クロロ-3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (6) (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2 S)-4-  
5 -メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (7) (4-クロロ-3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- 10 (8) (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、
- (9) (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ  
15 ル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- (10) (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (11) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-  
20 ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (12) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- 25 (13) (5-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ

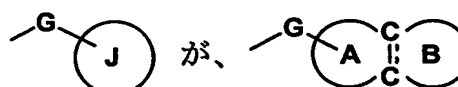



- イル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、
- (14) (5-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、
- 5 (15) (5-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、
- (16) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ
- 10 イル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (17) (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、
- (18) (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ
- 15 イル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、
- (19) (5-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、
- 20 (20) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、
- (21) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ
- 25 イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、
- (22) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-


- ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ  
イル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、
- (23) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ  
5 イル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、
- (24) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ  
イル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- (25) (4-クロロ-3-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-  
10 ベンゾジオキシン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) ア  
ミノ) フェニル) 酢酸、
- (26) (2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチ  
ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- 15 (27) (2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチ  
ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (28) (2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチ  
ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
20 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (29) (4-クロロ-3-((4-((3R)-2, 3-ジヒドロ-1-ベン  
ゾフラン-3-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)  
フェニル) 酢酸、
- (30) (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((3R)-5-メチ  
25 ル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイ  
ル) アミノ) フェニル) 酢酸、

(31) (4-クロロ-3-((4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、および

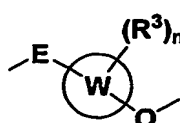
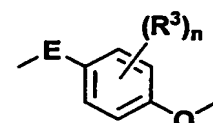
(32) (3-((4-(1,3-ベンゾジオキサール-2-イルメトキシ)-2,6-ジメチルベンゾイル)アミノ)-4-クロロフェニル)酢酸。)

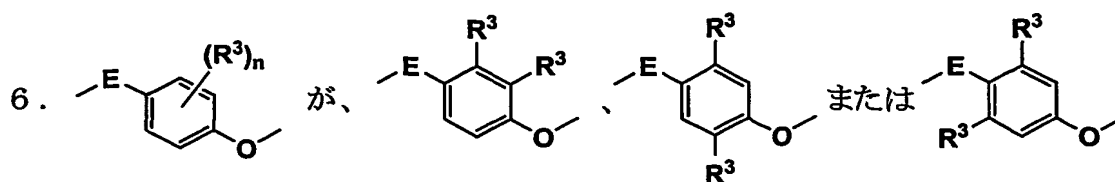
で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

2.  (基中、 はC 5～6の飽和炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環を表わし、 はC 5～6の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環を表わし、 は単結合または二重結合を表わし、その他の記号は前記1と同じ意味を表わす。)である前記1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

3.  が、ジヒドロベンゾオキサジン-2-イル、ベンゾジオキササン-2-イル、ベンゾオキサチアン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-3-イル、ベンゾジオキサール-2-イル、インドリン-2-イル、およびインドリン-3-イルから選択される基である前記2記載の化合物、

4. nが2～4の整数である前記2記載の化合物、

5.  が、 (基中、すべての記号は前記1と同じ意味を表わす。)である前記4記載の化合物、



(基中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) である前記 5 記載の化合物、

7.  $R^3$  が、それぞれ独立して(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)  
5 C 1～6 アルコキシ基、または(4)トリハロメチル基である前記 6 記載の化合物、

8.  $R^{12}$  および  $R^{13}$  が、それぞれ独立して、(1)C 1～4 アルキル基、(2)ハ  
ロゲン原子、(3)保護されていてもよい水酸基、もしくは(4)水素原子を表わ  
すか、または  $R^{12}$  と  $R^{13}$  が一緒になって、(1)オキソ基、または(2)1つの炭  
10 素原子が 1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC  
2～5 アルキレン基 (該C 2～5 アルキレン基は、置換基で置換されていて  
もよい。) である前記 2 記載の化合物、

9. (1) 2- (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチ  
ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
15 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、

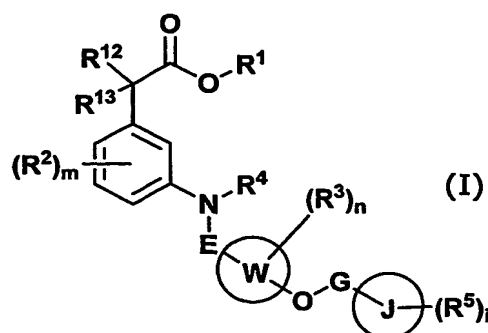
(2) (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチル-3,  
4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベ  
ンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、

(3) (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチル-3,  
20 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベ  
ンゾイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、

(4) 2- (4-クロロ-3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2S)-4-メ  
チル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メト  
キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、

- (5) 2- (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、
- (6) 2- (3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) -2-メチルプロパン酸、
- 5 (7) 1- (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- 10 (8) 1- (4-クロロ-3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- (9) 1- (4-クロロ-3- ((2-エチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- 15 (10) (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、および
- (11) (3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸から選ばれる前記8記載の化合物、
- 20

# 10. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は前記 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬組成物、

- 5    1 1. DP 受容体拮抗剤である前記 1 0 記載の医薬組成物、
- 1 2. DP 受容体介在性疾患の予防および／または治療剤である前記 1 0 記載の医薬組成物、
- 1 3. DP 受容体介在性疾患が、アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、
- 10   湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性
- 15   腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患である前記 1 2 記載の医薬組成物、
- 1 4. アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである前記 1 3 記載の医薬組成物、
- 20   1 5. 前記 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗ヒスタミン薬、メディエー

ター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 $\alpha$ アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、および一酸化窒素合成酵素阻害薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせることからなる医薬、

- 5 16. DP受容体介在性疾患の予防および／または治療のための医薬品の製造における前記1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

17. DP受容体拮抗剤の製造における前記1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの

- 10 使用、および

18. 前記1記載の一般式(I)で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与すること

を特徴とするDP受容体介在性疾患の予防および／または治療方法に関する。

- 本明細書中、C<sub>1</sub>～4アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、
- 15 イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基の直鎖状および分枝状アルキル基が挙げられる。

- 本明細書中、C<sub>1</sub>～6アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル基の直鎖状および分
- 20 枝状アルキル基が挙げられる。

本明細書中、C<sub>2</sub>～4アルケニル基としては、エテニル、プロペニル、ブテニル基の直鎖状および分枝状アルケニル基が挙げられる。

- 本明細書中、C<sub>1</sub>～6アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘ
- 25 キシルオキシ、イソヘキシルオキシ基の直鎖状および分枝状アルコキシ基が

挙げられる。

本明細書中、C 1～10アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ基の直鎖状および分枝状アルコキシ基が挙げられる。

本明細書中、C 2～6アシル基としては、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2-メチルブタノイル、3-メチルブタノイル、ヘキサノイル、2-メチルペンタノイル、3-メチルペンタノイル、4-メチルペンタノイル、2-エチルブタノイル、2, 3-ジメチルブタノイル基の直鎖状および分枝状アシル基が挙げられる。

本明細書中、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が挙げられる。

本明細書中、トリハロメチル基とは、3個のハロゲン原子で置換されたメチル基である。

本明細書中、C 1～4アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン基等の直鎖状および分枝状アルキレン基が挙げられる。

本明細書中、C 2～4アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン基等の直鎖状および分枝状アルケニレン基が挙げられる。

本明細書中、C 2～4アルキニレン基としては、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン基等の直鎖状および分枝状アルキニレン基が挙げられる。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個

のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基等の直鎖状および分枝状アルキレン基、またはメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン、ヘキシレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子（該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アシル基、またはC 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。）、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1もしくは2個のヘテロ原子に置き換わっているC 1～6アルキレン基、例えば、 $-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-(CH_2)_2-N(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_2-O-$ 、 $-(CH_2)_2-S-$ 、 $-(CH_2)_3-NH-$ 、 $-(CH_2)_3-N(CH_3)-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-NH-$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-N(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_3-O-$ 、 $-(CH_2)_3-S-$ 基等の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1～2個のヘテロ原子を含むC 1～6の直鎖状および分枝状アルキレン基が挙げられる。ただし、隣接する $-O-$ 基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子である。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基等の直鎖状および分枝状アルケニレン基、またはビニレン、プロペニレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン基中の1もしくは2個の炭素原子が窒素原子（該窒素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アシル基、またはC 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。）、酸素原子、および硫黄

原子から選ばれる 1 もしくは 2 個のヘテロ原子に置き換わっている C 2～6  
 アルケニレン基、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$   
 $\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$   
 5  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-$  基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子  
 から選ばれる 1～2 個のヘテロ原子を含む C 2～6 の直鎖状および分枝状ア  
 ルケニレン基が挙げられる。ただし、隣接する  $-\text{O}-$  基と結合するのはアル  
 ケニレン基中の炭素原子である。

本明細書中、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる 0～2 個  
 10 のヘテロ原子を含む C 2～6 アルキニレン基としては、エチニレン、1-ま  
 たは 2-プロピニレン、1-または 2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシ  
 ニレン基等の直鎖状および分枝状アルキニレン基、またはエチニレン、1-  
 または 2-プロピニレン、1-または 2-ブチニレン、ペンチニレン、ヘキ  
 シニレン基ヘキセニレン基中の 1 もしくは 2 個の炭素原子が窒素原子（該窒  
 15 素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6 アルキル基、C 2～6 アシル基、  
 または C 1～6 アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エ  
 トキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。）、酸素原子  
 および硫黄原子から選ばれる 1 もしくは 2 個のヘテロ原子に置き換わってい  
 る C 2～6 アルキニレン基、例えば、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{O}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{S}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}-$  基の窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる 1～2 個の  
 20 ヘテロ原子を含む C 2～6 の直鎖状および分枝状アルキニレン基が挙げられ  
 る。ただし、隣接する  $-\text{O}-$  基と結合するのはアルキレン基中の炭素原子で  
 ある。

本明細書中、酸化された C 1～6 アルキル基としては、1～3 個の水酸基

および／または1～3個のオキシ基で置換されたC 1～6アルキル基が挙げられる。ただし、複数の水酸基および／またはオキシ基が結合する炭素原子は、末端炭素原子に限られる。具体的には、例えば、ヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシ、2-ヒドロキシエチル、2-オキシエチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル、アセチル、3-ヒドロキシプロピル、3-オキシプロピル、2-カルボキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、2-オキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、4-ヒドロキシブチル、4-オキシブチル、3-カルボキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、3-オキシブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メチル-3-オキシプロピル、2-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-3-オキシプロピル、2-カルボキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-2-オキシプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-ヒドロキシメチルプロピル、1-ホルミルプロピル、1-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチル-2-オキシエチル、または1-カルボキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

本明細書中、酸化されていてもよいC 1～4アルキル基としては、1～3個の水酸基および／または1～3個のオキシ基で置換されていてもよいC 1～4アルキル基が挙げられる。ただし、複数の水酸基および／またはオキシ基が結合する炭素原子は、末端炭素原子に限られる。具体的には、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルのC 1～4の直鎖状または分枝状アルキル基、ヒドロキシメチル、ホルミル、カルボキシ、2-ヒドロキシエチル、2-オキシエチル、カルボキシメチル、1-ヒドロキシエチル、アセチル、3-ヒドロキシプロピル、3-オキシプロピル、2-カルボキシエチル、2-ヒドロキ

シプロピル、2-オキソプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル、4-ヒドロキシブチル、4-オキソブチル、3-カルボキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、3-オキソブチル、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、2-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-3-オキソプロピル、2-カルボキシ-1-メチルエチル、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-メチル-2-オキソプロピル、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル、1-ヒドロキシメチルプロピル、1-ホルミルプロピル、1-カルボキシプロピル、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル、1, 1-ジメチル-2-オキソエチル、または1-カルボキシ-1-メチルエチル基等が挙げられる。

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」および「保護されていてもよいアミノ基」における保護基としては、例えば、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい炭素環基、置換基を有していてもよい複素環基、アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等）、芳香環スルホニル基（例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等）、アシル基等が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基等の直鎖状および分枝状のC 1～20アルキル基等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよいアルキル基」の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、アジド基、モノーまたはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミ

ノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、N-芳香環アミノ基 (例えば、N-フェニルアミノ基等)、N-芳香環-N-アルキルアミノ基 (例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等)、C 1~6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 3~7 シクロアルキル-C 1~6 アルコキシ基 (例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等)、C 3~7 シクロアルキルオキシ基 (例えば、シクロヘキシルオキシ基等)、C 7~15 アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等)、フェノキシ基、C 1~6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1~6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1~4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C 1~4 アルキルスルホニル基等)、芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等の C 6~10 芳香環スルホニル基等)、アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等の C 1~6 アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等の C 6~10 芳香環カルボニル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1~4 個置換していてもよい。「置換基を有していてもよい炭素環基」としての炭素環基としては、例えば、一部または全部が飽和されていてもよい C 3~15 の単環、二環または三環式芳香族性炭素環等が挙げられる。一部または全部が飽和されていてもよい C 3~15 の単環、二

環または三環式芳香族性炭素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペン

5 テン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、ヘプタレン、

10 パーヒドロヘプタレン、ビフェニレン、as-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン環等が挙げられる。また、一部または全部が飽和されていてもよいC 3～15の単環、二環または三環式芳香族性炭素環にはスピロ結合した二環式炭素環、および架橋した二環式炭素環も含まれ、例えば、スピロ

15 [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビスクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビスクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビスクロ [2. 2. 2] オクタン、ビスクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。ここで

20 「置換基を有していてもよい炭素環基」としての置換基としては、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～

25 6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキ

シ等)、C 1～6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、  
エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1～6 アルキルカル  
ボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1  
5 チルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチ  
ル基 (例えば、トリフルオロメチル等) 等が挙げられ、これらの任意の置換  
基は置換可能な位置に 1～4 個置換していてもよい。「置換基を有してい  
てもよい複素環基」の複素環としては、例えば、酸素原子、窒素原子および硫  
黄原子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和さ  
10 れていてもよい 3～15 員の単環、二環または三環式芳香族性複素環等が挙  
げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～5 個の  
ヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 3～15 員の単環、  
二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原  
子から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含む、3～15 員の単環、二環ま  
15 たは三環式芳香族性複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ト  
リアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、  
ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオ  
フェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チア  
ゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキ  
20 サジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、  
チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、  
インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソ  
ベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノ  
リン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノ  
25 キサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾー  
ル、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピ

ン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 $\beta$ -カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチイン、チアンスレン、フェナントリジン、フェナントロリン、ペリミジン環等が挙げられる。酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式芳香族性複素環のうち、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された3～15員の単環、二環または三環式複素環としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジ

ヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、  
ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テ  
トラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、  
5 テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジ  
アジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオ  
キサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、  
パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチア  
ジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジ  
ン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピ  
10 ン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼ  
ピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリ  
ン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒド  
ロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、  
パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベン  
15 ズチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオ  
フェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリ  
ン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、  
テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、  
テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、  
20 テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリ  
ン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾ  
リン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリ  
ン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、  
ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、  
25 ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベ  
ンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾー

- ル、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、
- 5 パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフエン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフエン、パーヒドロジベンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフエン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、
- 10 クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。ここで「置換基を有していてもよい複素環基」の置換基としては、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーま
- 15 たはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6アルキルカルボニルオキシ
- 20 シ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。「アシル基」としては、(1)置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基、(2)置
- 25 換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基、(3)置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基、(4)置換基を有していてもよい炭素環カルボニ

- ル基、(5)置換基を有していてもよい複素環カルボニル基が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。「置換基を有していてもよいアルキルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキルは、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルケニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖状および分岐状のC 2～20アルケニル基等が挙げられる。ここでアルケニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよいアルキニルカルボニル基」における置換基を有していてもよいアルキニル基としては、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等の直鎖状および分岐状のC 2～20アルキニル基等が挙げられる。ここでアルキニル基の置換基は、前記「置換基を有していてもよいアルキル基」における置換基と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい炭素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい炭素環基は、前記「置換基を有していてもよい炭素環基」と同じ意味を表わす。「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」における置換基を有していてもよい複素環基は、前記「置換基を有していてもよい複素環基」と同じ意味を表わす。
- 20 本明細書中、「置換されていてもよいフェニル基」の置換基としては、例えば、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ
- 25 等）、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、

ヘキシルオキシ等)、C 1～6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1～4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、トリハロメチル基 (例えば、トリフルオロメチル等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～4 個置換していてもよい。

本明細書中、「置換されていてもよいピリジル基」の置換基としては、例えば、C 1～8 アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等)、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1～6 アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、C 1～6 アルコキシ基 (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等)、C 1～6 アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、C 1～6 アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1～4 アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に 1～4 個置換していてもよい。

本明細書中、1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5 アルキレン基としては、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン基等のC 2～5 の直鎖状および分枝状アルキレン基、またはエチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ペンチレン基中の1つの炭素原子が酸

- 素原子、窒素原子、または硫黄原子に置き換わっているC 2～5アルキレン基等が挙げられる。窒素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アシル基、またはC 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）
- 5 と結合する。C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。ここで、置換基としては、例えば、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、モノーまたはジ-C 1～6アルキル
- 10 アミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。具体的には、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-O-CH_2-$ 、
- 20  $-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-NH-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-N(CH_3)-CH_2-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_2-$ 、 $-N(CH_3)-(CH_2)_3-$ 、 $-N(CH_3)-(C$
- 25

$\text{H}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$ 基等が挙げられる。

本明細書中、1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子、または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルケニレン基としては、ビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレン、イソブテニレン、ペンテニレン

10 基等のC 2～5の直鎖状および分枝状アルケニレン基、またはビニレン、プロペニレン、イソプロペニレン、ブテニレン、イソブテニレン、ペンテニレン基中の1つの炭素原子が酸素原子、窒素原子、または硫黄原子に置き換わっているC 2～5アルケニレン基等が挙げられる。窒素原子の残る結合手は、水素原子、C 1～6アルキル基、C 2～6アシル基、またはC 1～6ア

15 ルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）と結合する。C 2～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい。ここで、置換基としては、例えば、C 1～8アルキル基（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘ

20 プチル、オクチル基等）、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノ-またはジ-C 1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、C 1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C 1～6アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C 1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等）、C 1

～4アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）、ハロゲン原子（フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。具体的には、例えば、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}$   
5  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$ 、 $-\text{N}=\text{CH}-\text{NH}-$ 基等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいC1～6アルキリデン基」におけるC1～6アルキリデン基としては、例えば、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン基等が挙げられる。こ  
10 こで「置換されていてもよいC1～6アルキリデン基」の置換基としては、水酸基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、アジド基、モノーまたはジーC1～6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、N-芳香環アミノ基（例えば、N-フェニルアミノ基等）、N-芳香環-N-アルキルアミノ基  
15 （例えば、N-フェニル-N-メチルアミノ基、N-フェニル-N-エチルアミノ基、N-フェニル-N-プロピルアミノ基、N-フェニル-N-ブチルアミノ基、N-フェニル-N-ペンチルアミノ基、N-フェニル-N-ヘキシルアミノ基等）、C1～6アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ヘキシルオキシ等）、C3～7シクロアルキル-C1～6アルコキシ基（例えば、シクロヘキシルメチルオキシ基、シクロペンチルエチルオキシ基等）、C3～7シクロアルキルオキシ基（例えば、シクロヘキシルオキシ基等）、C7～15アラルキルオキシ基（例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピルオキシ、ナフチルメチルオキシ、ナフチルエチルオキシ等）、フェノキシ基、C1～6アルコキシ  
20 カルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、C1～6アルキルカルボニルオキシ基（例えば、

- アセトキシ、エチルカルボニルオキシ等)、C 1～4アルキルチオ基 (例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)、ハロゲン原子 (フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等のC 1～4アルキルスルホニル基等)、
- 5 芳香環スルホニル基 (例えば、フェニルスルホニル等のC 6～10芳香環スルホニル基等)、アシル基 (例えば、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ピバロイル等のC 1～6アルカノイル基、例えば、ベンゾイル等のC 6～10芳香環カルボニル基等) 等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1～4個置換していてもよい。
- 10 本明細書中、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環としては、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒ
- 15 ドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレンが挙げられる。

- 本明細書中、5～12員の単環もしくは二環の複素環としては、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1～2個の硫黄原子から選
- 20 択されるヘテロ原子を含む5～12員の単環もしくは二環の複素環アリール、その一部または全部が飽和されている複素環が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソ
- 25 オキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオ

フェン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベン

ゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピンが挙げられる。

本明細書中、C 5～6の飽和炭素環としては、シクロペンタンおよびシクロヘキサン環が挙げられる。

本明細書中、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環としては、例えば、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、パーヒドロピリミジン、パーヒドロピリダジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロチア

ジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。





本明細書中、C 5～6 の炭素環としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサ  
5 ジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

本明細書中、1～2 個の窒素原子、1～2 個の酸素原子および／または1 個の硫黄原子を含む5～6 員の複素環としては、例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフエン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、  
10 チアゾール、イソチアゾール、オキサジン、チアジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、  
15 パーヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、  
20 テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン環等が挙げられる。

25 本明細書中、置換されていてもよいフェニル基の置換基は、置換されていてもよいアルキル基における置換基と同じ意味を表わす。

本明細書中、酸化されていてもよい硫黄原子としては、スルホン、スルホキシド、またはスルフィドが挙げられる。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体（E、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、S体、 $\alpha$ 、 $\beta$ 配置、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、互変異性体、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号  は紙面の向こう側（すなわち $\alpha$ -配置）に結合していることを表わし、 は紙面の手前側（すなわち $\beta$ -配置）に結合していることを表わし、 は $\alpha$ -配置、 $\beta$ -配置またはそれらの混合物であることを表わし、 は、 $\alpha$ -配置と $\beta$ -配置の混合物であることを表わす。

一般式（I）で示される化合物は、公知の方法で塩に変換される。塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。塩は薬学的に許容される塩が好ましい。

塩は水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩が挙げ

られる。

酸付加塩は水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、  
5   メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物およびそれらの塩は、溶媒和物に変換することもできる。

10   溶媒和物是非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）で示される化合物に変換される化合物  
15   をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、  
20   テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピパロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、その水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノ  
25   イル化、ピパロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；一般式（I）で示される化

化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、そのカルボキシ基がヒドロキシメチル基と置き換わった化合物等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

一般式（I）中、 $R^1$ として好ましくは水素原子、C1～4アルキル基またはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC1～4アルキル基である。

一般式（I）中、 $R^2$ として好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基、シアノ基、フェニル基、ピリジル基、ニトロ基、 $NR^6R^7$ 基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基または水酸基である。

一般式（I）中、 $R^3$ として好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基、水酸基、トリハロメチル基またはシアノ基であり、より好ましくはハロゲン原子、C1～6アルキル基、C1～6アルコキシ基またはトリハロメチル基である。

一般式（I）中、 $R^8$ として好ましくはC1～4アルキル基またはフェニル基である。

一般式（I）中、 $R^4$ として好ましくは水素原子、C1～4アルキル基ま

たはベンジルであり、より好ましくは水素原子またはC 1～4アルキル基である。


一般式 (I) 中、R<sup>5</sup>として好ましくはC 1～6アルキル基、C 1～10アルコキシ基、ハロゲン原子、水酸基、トリハロメチル基、フェニル基、またはシアノ基であり、より好ましくはC 1～6アルキル基、C 1～10アルコキシ基、またはハロゲン原子である。

一般式 (I) 中、R<sup>12</sup>として好ましくは、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または水素原子であり、より好ましくはC 1～4アルキル基または水素原子である。

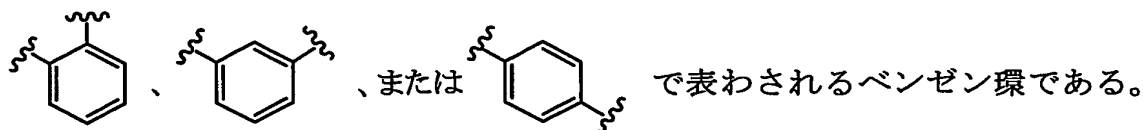
10 一般式 (I) 中、R<sup>13</sup>として好ましくは、C 1～4アルキル基、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、または水素原子であり、より好ましくはC 1～4アルキル基または水素原子である。

一般式中、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>の組み合わせとして好ましくは、いずれかが水素原子以外を表わす組み合わせであり、より好ましくは同時に水素原子以外を表わす組み合わせである。

一般式 (I) 中、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒になって表わす基として好ましくは、オキソ基、または1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基であり、より好ましくは、オキソ基、エチレン基または—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—基である。

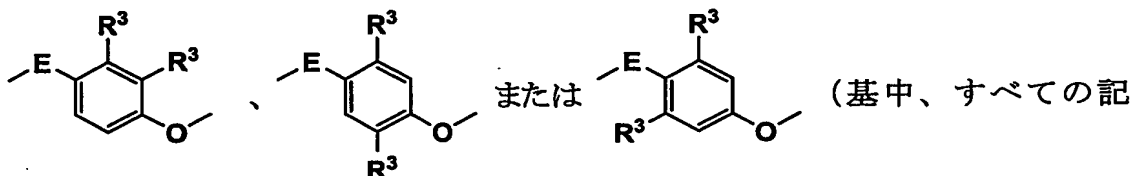
20 一般式 (I) 中、として好ましい環は、C 5～6の単環炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の単環複素環である。好ましい環の具体例としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、  
25 チオフェン、チオピラン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリジン、イミダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン環

が挙げられ、ベンゼン、またはピリジン環がより好ましい。特に好ましくは C 5～6 の単環炭素環であり、具体的には



一般式 (I) 中、 $\text{---E} \begin{array}{c} \text{(R}^3\text{)}_n \\ \text{W} \\ \text{O} \end{array}$  として好ましくは、 $\text{---E} \begin{array}{c} \text{(R}^3\text{)}_n \\ \text{O} \end{array}$  (基中、

5 すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) であり、より好ましくは、



号は前記と同じ意味を表わす。なお、2つの  $\text{R}^3$  は同じでもそれぞれ独立して異なっているてもよい。) である。

一般式 (I) 中、G として好ましくは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄  
 10 原子から選ばれる 0～2 個のヘテロ原子を含む C 1～6 アルキレン基、(2)C  
 2～6 アルケニレン基、または(3)C 2～6 アルキニレン基であり、より好ま  
 しくは(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる 0～2 個のヘテロ  
 原子を含む C 1～6 アルキレン基、(2)C 2～4 アルケニレン基、または(3)  
 C 2～4 アルキニレン基であり、特に好ましくは(1)C 1～4 アルキレン基、  
 15 (2)C 2～4 アルケニレン基、または(3)C 2～4 アルキニレン基である。

一般式 (I) 中、 $\text{(J)}$  として好ましい環は、式  $\text{---} \begin{array}{c} \text{C} \\ \text{A} \text{---} \text{C} \text{---} \text{B} \\ \text{C} \end{array}$  (式中、

$\begin{array}{c} \text{C} \\ \text{A} \text{---} \text{C} \\ \text{C} \end{array}$  は、C 5～6 の飽和炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1～2 個  
 の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含む 5～6 員の飽和複素環を表  
 わし、 $\begin{array}{c} \text{C} \\ \text{C} \text{---} \text{B} \\ \text{C} \end{array}$  は、C 5～6 の炭素環、または 1～2 個の窒素原子、1～2

20 個の酸素原子および/または 1 個の硫黄原子を含む 5～6 員の複素環を表わ

す。) で表わされる環である。  $\textcircled{\text{A} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ | \\ \text{C} \end{smallmatrix}}$  として好ましい環は、1～2個の窒素

原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環であり、より好ましくは1～2個の窒素原子および／または1～2個の酸素原子を含む5～6員の飽和複素環である。例えば、モルホリン、

5 ジオキサン、オキサチアン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、イミダゾリジン環が好ましく、特にモルホリン、テトラヒドロフラン、ピロリジン環が好ましい。  $\textcircled{\begin{smallmatrix} \text{C} \\ | \\ \text{C} \end{smallmatrix} \text{B}}$  として

好ましい環は、C 5～6の炭素環または1～2個の窒素原子および／または1～2個の酸素原子を含む5～6員の複素環であり、より好ましくはC 5～

10 6の炭素環または1～2個の窒素原子を含む5～6員の複素環である。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンタジエン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジン、ピペリジン、ピペラジン環が好ましく、より好ましくはシクロヘキサン、ベンゼン、ピリジン、ピラジン、ピリミジン環であり、特にベンゼン環が好ましい。  $\textcircled{\text{J}}$  と

15 して好ましくは、ジヒドロベンゾオキサジン、ベンゾジオキサン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾフランまたはインドリン環であり、より好ましくはジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾフラン、またはインドリン環であり、特にジヒドロベンゾオキサジンが好ましい。  $\text{---} \textcircled{\text{A} \begin{smallmatrix} \text{C} \\ | \\ \text{C} \end{smallmatrix} \text{B}}$  とし

て好ましくは、ジヒドロベンゾオキサジン-2-イル、ベンゾジオキサ-2-イル、ベンゾオキサチアン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-3-イル、ベンゾジオキソール-2-イル、インドリン-2-イル、またはインドリン-3-イルであり、より好ましくはジヒドロベンゾオキサジン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-3-イル、インドリン-2-イル、またはインドリ

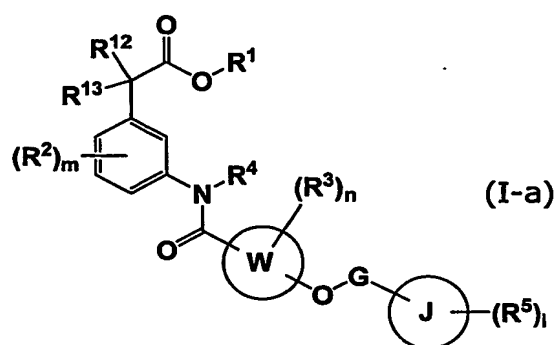
ン-3-イルであり、特にジヒドロベンゾオキサジン-2-イルが好ましい。

mとして好ましくは0、1または2である。

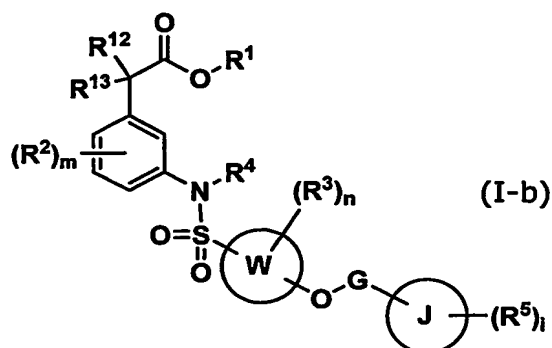
nとして好ましくは2、3または4であり、より好ましくは2である。

iとして好ましくは0または1～5の整数である。

- 5 一般式 (I) で示される化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式 (I-a)

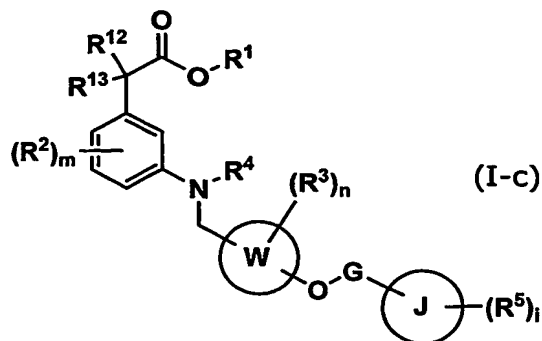


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、一般式 (I-b)



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物、または一般式 (I-c)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物が挙げられる。

- 本発明の具体的な化合物としては、(3-((2, 5-ジメチル-4-  
 5 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジ  
 ジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-  
 ((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-  
 2H-1, 4-ベンゾオキサジジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミ  
 ノ)フェニル)酢酸、(3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メ  
 10 チル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジジン-2-イル)メ  
 トキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(3-((2, 5-ジメチル  
 -4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ  
 オキサジジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロ  
 フェニル)酢酸、(3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル  
 15 -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジジン-2-イル)メトキ  
 シ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸、(3-((2, 3  
 -ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-  
 フルオロフェニル)酢酸、(4-クロロ-3-((2, 5-ジメチル-4-  
 20 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(4-

- クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- 5 (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、(3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、
- 10 (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、(3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- 15 (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、(3-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- 20 (5-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、
- 25 (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、

- メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、  
 5 (2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、(5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、  
 10 (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、2-(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、  
 15 (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-

- (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2 R) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシンを2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((3 R) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((3 R) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロ
- 5 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2 R) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシンを2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((3 R) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((3 R) - 5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4-クロ
- 10 ロ-3-((4-(((2 S) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-((1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 4-クロロフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2 S) - 4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2 S) - 6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル)
- 15 ロ-3-((4-(((2 S) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-((1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 4-クロロフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2 S) - 4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2 S) - 6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル)
- 20 -ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(3-((2, 5-ジフルオロ-4-(((2 S) - 6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2 S) - 6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジンを2-イル)
- 25 メトキシ) - 2, 3-ジフルオロベンゾイル) アミノ) - 2-フルオロフェ

ニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 6-ジクロロ-4-(((2 S)-6-  
 -メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-  
 クロロ-5-((2, 5-ジクロロ-4-(((2 S)-4, 7-ジメチル-  
 5 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキ  
 シ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-((2, 3-  
 ジクロロ-4-(((2 S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ  
 -2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) ア  
 ミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-(((2 S)-7-クロロ-4-メチル  
 10 -3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキ  
 シ)-2-フルオロ-6-メチルベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニ  
 ル) 酢酸、(3-((2-フルオロ-4-(((2 S)-7-メトキシ-4-メ  
 チル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メ  
 トキシ)-5-メチルベンゾイル) アミノ)-5-メチルフェニル) 酢酸、  
 15 (5-((2-フルオロ-3-メチル-4-(((2 S)-4-メチル-3,  
 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベ  
 ンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2 S)  
 -4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン  
 -2-イル) メトキシ)-5-フルオロ-2-メチルベンゾイル) アミノ)  
 20 -4-フルオロフェニル) 酢酸、(3-フルオロ-5-((3-フルオロ-4  
 -(((2 S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) ア  
 ミノ) フェニル) 酢酸、(5-((2-クロロ-4-(((2 S)-6-クロロ  
 -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 25 イル) メトキシ)-6-メチルベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニ  
 ル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2 S)-6-メトキ

シー 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 イル) メトキシ) -5-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、  
 (3-クロロ-5-((2-クロロ-4-(((2S)-4, 7-ジメチル-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキ  
 5 シ) -3-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-  
 -((5-クロロ-4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-  
 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-  
 メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((3-クロロ-4-  
 (((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-  
 10 ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイル) アミ  
 ノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、(3-((2-クロロ-6-フルオロ-4-  
 -(((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-  
 メチルフェニル) 酢酸、(5-((2-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジ  
 15 ヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イル) メトキシ) -5-フルオロベ  
 ンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、(3-((2-クロロ-3-  
 -フルオロ-4-(((2S)-6-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベ  
 ンゾジオキシシン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオ  
 ロフェニル) 酢酸、(3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-  
 20 6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イル)  
 メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-  
 ((3-クロロ-4-(((2S)-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-  
 -ベンゾジオキシシン-2-イル) メトキシ) -2-フルオロベンゾイル) ア  
 ミノ) -2-フルオロフェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2  
 25 R)-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-  
 イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、

- (3-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2R)-7-メチル-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-((4-(((2R)-7-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-(((2R)-7-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2R)-7-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-イル) メトキシ)-2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ)-5-メチルフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2R)-1-エチル-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) 酢酸、(3-((4-(((2R)-5-クロロ-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ)-5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2R)-1-エチル-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2S)-5-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-クロロ-5-((4-(((2S)-5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ)-2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2

- イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-  
 ((3 S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ)-  
 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニル) 酢酸、(3-  
 ((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-  
 5 イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-フルオロ  
 フェニル) 酢酸、(3-((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベ  
 ンゾジオキシニン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミ  
 ノ)-5-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-((2 R)-2, 3-ジ  
 ヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチ  
 10 ルベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) 酢酸、(3-クロロ-5  
 -((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-  
 イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、  
 (2-クロロ-5-((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾ  
 ジオキシニン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)  
 15 フェニル) 酢酸、(3-((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベ  
 ンゾジオキシニン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミ  
 ノ)-4-メチルフェニル) 酢酸、(3-((4-((2 R)-2, 3-ジヒ  
 ドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチル  
 ベンゾイル) アミノ)-5-メチルフェニル) 酢酸、(5-((4-((2  
 20 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-イルメトキシ)  
 -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) 酢酸、  
 (3-((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-  
 2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢  
 酸、2-(4-フルオロ-3-((2-メチル-4-(((2 S)-4-メチ  
 25 ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(4

- 5 ーフルオロー3-((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-  
 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベン  
 ゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(3-((2-  
 クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-  
 10 ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フル  
 オロフェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(4-フルオロ-3-((4-  
 -(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキ  
 サジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチ  
 ルプロパン酸、2-(3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メ  
 15 チル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メ  
 トキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-メチルプロ  
 パン酸、2-(3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキ  
 シ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン  
 20 酸、2-(3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,  
 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベ  
 ンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン酸、2-  
 -(4-クロロ-3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキ  
 25 シ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(4-  
 クロロ-3-((2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒ  
 ドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイ  
 ル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(4-クロロ-3-  
 ((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-  
 1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)  
 フェニル)-2-メチルプロパン酸、2-(4-クロロ-3-((4-

(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサ  
 ジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2 - メチル  
 プロパン酸、2 - (4 - クロロ - 3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 -  
 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン -  
 5 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパ  
 ン酸、2 - (4 - クロロ - 3 - ((2, 6 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 -  
 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イ  
 ル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸、  
 2 - メチル - 2 - (4 - メチル - 3 - ((2 - メチル - 4 - (((2 S) - 4 -  
 10 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イ  
 ル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) プロパン酸、2 - (3 -  
 ((2 - フルオロ - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H  
 - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)  
 - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (3 - ((2 - クロ  
 15 ロ - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン  
 ゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4 - メチル  
 フェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - メチル - 2 - (4 - メチル - 3 -  
 ((4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン  
 ゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) プロ  
 20 パン酸、2 - (3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル -  
 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキ  
 シ) ベンゾイル) アミノ) - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸、  
 2 - (3 - ((2, 6 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 -  
 ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベン  
 25 イル) アミノ) - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (3  
 - ((2, 3 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ

- 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) ア  
 ミノ) - 4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2- (3- ((2,  
 3-ジメチル-4- (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-  
 5 メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-メチル-2- (3-メチル  
 - 5- ((2-メチル-4- (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-  
 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミ  
 ノ) フェニル) プロパン酸、2- (3- ((2-フルオロ-4- (((2S)  
 - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 10 イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-メチルフェニル) - 2-メチ  
 ルプロパン酸、2- (3- ((2-クロロ-4- (((2S) - 4-メチル-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ  
 シ) ベンゾイル) アミノ) - 5-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、  
 2-メチル-2- (3-メチル-5- ((4- (((2S) - 4-メチル-3,  
 15 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベ  
 ンゾイル) アミノ) フェニル) プロパン酸、2- (3- ((2, 5-ジメチ  
 ル-4- (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
 ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-メチル  
 フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2- (3- ((2, 6-ジメチル-4  
 20 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキ  
 サジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-メチルフェニ  
 ル) - 2-メチルプロパン酸、2- (3-フルオロ-5- ((2-メチル-  
 4- (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオ  
 キサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メ  
 25 チルプロパン酸、2- (3-フルオロ-5- ((2-フルオロ-4- (((2  
 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-

2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパ  
ン酸、2-(3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ  
イル) アミノ) - 5-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-  
5 (3-フルオロ-5-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ  
-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) ア  
ミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2, 5-ジメチ  
ル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロ  
10 フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2, 6-ジメチル-4  
-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニ  
ル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2, 3-ジメチル-4-  
(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
15 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニ  
ル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-クロロ-5-((2, 3-ジメチ  
ル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2  
-メチルプロパン酸、2-(3-クロロ-5-((2-メチル-4-(((2  
20 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-  
2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパ  
ン酸、2-(3-クロロ-5-((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メ  
チル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メ  
トキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-  
25 (3-クロロ-5-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-  
ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベン

- ゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-クロロ-  
 5-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-  
 ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル)  
 - 2-メチルプロパン酸、2-(3-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-  
 5 4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオ  
 キサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メ  
 チルプロパン酸、2-(3-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-  
 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチル  
 10 プロパン酸、2-メチル-2-(2-メチル-5-((2-メチル-4-  
 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) プロパン酸、  
 2-(5-((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒ  
 ドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ  
 15 ル) アミノ) - 2-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(5-  
 ((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-  
 1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -  
 2-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-メチル-2-(2-メ  
 チル-5-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 20 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニ  
 ル) プロパン酸、2-(5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-  
 メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)  
 メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2-メチルフェニル) - 2-メチルプロ  
 パン酸、2-(5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-  
 25 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキ  
 シ) ベンゾイル) アミノ) - 2-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、

- 2- (5- ((2, 3-ジメチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (5- ((2, 3-ジメチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (2-フルオロ-5- ((2-メチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (2-フルオロ-5- ((2-フルオロ-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (5- ((2-クロロ-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (2-フルオロ-5- ((4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (5- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (5- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (2-クロロ-5- ((2-メチル-4- (((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、2- (2-クロロ-5-

- ((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(2-クロロ-5-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(2-クロロ-5-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-メチル-2-(3-((2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) プロパン酸、2-(3-((2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン

- ゴオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2  
 -メチルプロパン酸、2-メチル-2-(3-((4-(((2S)-4-メ  
 チル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メ  
 トキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) プロパン酸、2-(3-((2,  
 5 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニ  
 ル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((2, 6-ジメチル-4-  
 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチル  
 10 プロパン酸、2-(3-((3-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-  
 7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキ  
 サジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニ  
 ル) - 2-メチルプロパン酸、2-(3-((5-クロロ-4-(((2S)  
 -7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキ  
 15 サジン-2-イル) メトキシ) - 2-フルオロベンゾイル) アミノ) - 5-  
 フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(5-((2-クロロ-  
 3-フルオロ-4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒ  
 ドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ  
 ル) アミノ) - 2-フルオロフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-(4  
 20 -クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4, 7-ジメチル-3,  
 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -  
 5-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-  
 -(3-クロロ-5-((2-クロロ-6-フルオロ-4-(((2S)-6  
 -メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 25 ジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチル  
 プロパン酸、2-(2-クロロ-5-((3-クロロ-4-(((2S)-6

ークロロ－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジ  
 ン－２－イル) メトキシ) －２－メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) －  
 ２－メチルプロパン酸、２－（３－（（５－クロロ－４－（（（２Ｓ）－６－  
 フルオロ－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジ  
 ン－２－イル) メトキシ) －２－メチルベンゾイル) アミノ) －４－メチル  
 5 フェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（３－（（２－クロロ－４－  
 （（（２Ｓ）－４，６－ジメチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾ  
 オキサジン－２－イル) メトキシ) －３－メチルベンゾイル) アミノ) －５  
 －メチルフェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（５－（（２－クロロ－  
 10 ５－メチル－４－（（（２Ｓ）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，  
 ４－ベンゾオキサジン－２－イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) －２－  
 メチルフェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（３－（（２－クロロ－４  
 －（（（２Ｒ）－７－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシ  
 ン－２－イル) メトキシ) －６－メチルベンゾイル) アミノ) －４－フルオ  
 15 ロフェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（３－（（４－（（（２Ｓ）－７  
 －クロロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニン－２－イル) メト  
 キシ) －３－フルオロ－２－メチルベンゾイル) アミノ) －５－フルオロ  
 フェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（２－フルオロ－５－（（５－フ  
 ルオロ－４－（（（２Ｓ）－７－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベン  
 20 ゾジオキシニン－２－イル) メトキシ) －２－メチルベンゾイル) アミノ)  
 フェニル) －２－メチルプロパン酸、２－（３－フルオロ－５－（（２－フ  
 ルオロ－３－メチル－４－（（（２Ｒ）－７－メチル－２，３－ジヒドロ－１，  
 ４－ベンゾジオキシニン－２－イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニ  
 ル) －２－メチルプロパン酸、２－（４－フルオロ－３－（（２－フルオロ  
 25 －４－（（（２Ｒ）－６－メトキシ－２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオ  
 キシン－２－イル) メトキシ) －５－メチルベンゾイル) アミノ) フェニ

- ル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (3 - ((4 - (((2 R) - 6 - クロロ  
- 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシン - 2 - イル) メトキシ) -  
2 - フルオロ - 6 - メチルベンゾイル) アミノ) - 5 - フルオロフェニル)  
- 2 - メチルプロパン酸、2 - (5 - ((2, 3 - ジクロロ - 4 - (((2  
5 S) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシン - 2 -  
イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) - 2 - メ  
チルプロパン酸、2 - (3 - ((2, 5 - ジクロロ - 4 - (((2 S) - 6 -  
メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 4 - ベンゾジオキシシン - 2 - イル) メトキ  
シ) ベンゾイル) アミノ) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン  
10 酸、2 - (5 - ((2, 6 - ジクロロ - 4 - ((2 R) - 2, 3 - ジヒドロ -  
1, 4 - ベンゾジオキシシン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2  
- フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (4 - クロロ - 3 -  
((4 - (((2 R) - 1 - エチル - 5 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H -  
インドール - 2 - イル) メトキシ) - 2, 3 - ジフルオロベンゾイル) アミ  
15 ノ) フェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (3 - クロロ - 5 - ((4 -  
(((2 R) - 5 - クロロ - 1 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドー  
ル - 2 - イル) メトキシ) - 2, 5 - ジフルオロベンゾイル) アミノ) フェ  
ニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (2 - クロロ - 5 - ((4 - (((2  
R) - 1 - エチル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール -  
20 2 - イル) メトキシ) - 2, 6 - ジフルオロベンゾイル) アミノ) フェニ  
ル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (3 - ((4 - (((2 R) - 1 - エチル  
- 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 2 - イル) メトキシ) - 2, 3 -  
ジメチルベンゾイル) アミノ) - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパ  
ン酸、2 - (3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 5 - メチル - 2,  
25 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミ  
ノ) - 5 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン酸、2 - (5 - ((4 -

(((2 S) - 5-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 2-メチルフェ  
 ニル) - 2-メチルプロパン酸、2- (4-フルオロ-3- ((2-フルオ  
 5 - 2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロ  
 パン酸、2- (4-クロロ-3- ((4- ((2 S) - 2, 3-ジヒドロ-1  
 -ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2  
 -メチルプロパン酸、2- (3- ((2-クロロ-4- ((3 S) - 2, 3-  
 ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -  
 10 4-メチルフェニル) - 2-メチルプロパン酸、2- (5- ((4- ((2  
 R) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イル) メトキシ)  
 - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 2-フルオロフェニル) - 2-  
 メチルプロパン酸、2- (2-クロロ-5- ((4- (((2 R) - 1-エチ  
 ル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インドール-2-イル) メトキシ) - 2, 5  
 15 -ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2-メチルプロパン酸、2-  
 (5- ((4- ((2 R) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-  
 2-イル) メトキシ) - 2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 2-メチル  
 フェニル) - 2-メチルプロパン酸、(3- (((2, 5-ジメチル-4-  
 (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサ  
 20 ジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) 酢  
 酸、(3- (((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) - 4-メチル-3, 4-  
 ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニ  
 ル) スルホニル) (メチル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3- (((2, 5-ジ  
 メチル-4- (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-  
 25 ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (エチ  
 ル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3- (((2, 5-ジメチル-4- (((2

S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (イソブチル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-クロロ-5-(((4-(((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) アミノ) フェニル) 酢酸、  
 5 (2-クロロ-5-(((4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) (メチル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-(((4-(((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル) スルホニル) (エチル) アミノ) - 4-メチルフェニル) 酢酸、(4-フルオロ-3-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((4-(((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2-フルオロベンゾイル) アミノ) - 5-フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸、(5-((2-クロロ-4-(((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2-フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2S)-6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(3-クロロ-5-((4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(2-クロロ-5-((4-(((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

- 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((4-(((2S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) (オキシ) 酢酸、(5-((2, 5-ジクロロ-4-(((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシジン-2-イル) メトキシ) -2-フルオロ-3-メチルベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((5-クロロ-4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) -2-メチルベンゾイル) アミノ) -5-フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸、(5-((3-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) -2-フルオロベンゾイル) アミノ) -2-フルオロフェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((2-フルオロ-6-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((2-クロロ-4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシジン-2-イル) メトキシ) -5-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(3-((2-クロロ-4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) -3-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒド

ロー 2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル)  
 アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(3-クロロ-5-((4-((2  
 S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
 ジン-2-イル) メトキシ) -2-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニ  
 5 ル) (ジフルオロ) 酢酸、(2-クロロ-5-((2-クロロ-4-((2  
 S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
 ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジ  
 フルオロ) 酢酸、(3-((4-((2 S)-6-クロロ-4-メチル-3,  
 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -  
 10 2-メチルベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) (ジフルオロ) 酢  
 酸、ジフルオロ (3-((4-((2 S)-6-メトキシ-4-メチル-3,  
 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -  
 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、(5  
 -((4-((2 S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 15 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイ  
 ル) アミノ) -2-メチルフェニル) (ジフルオロ) 酢酸、ジフルオロ (4  
 -フルオロ-3-((4-((2 S)-7-フルオロ-4-メチル-3, 4  
 -ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) -2,  
 3-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((4-((2  
 20 S)-7-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ  
 オキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジフルオロベンゾイル) アミ  
 ノ) -5-フルオロフェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(5-((2, 5-ジク  
 ロロ-4-((2 S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2  
 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミ  
 25 ノ) -2-フルオロフェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(4-クロロ-3-  
 ((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イ

- ルメトキシ) - 2-フルオロ-3-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル)  
 (ジフルオロ) 酢酸、(3-クロロ-5-((5-クロロ-4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(2-クロ  
 5 ロロ-5-((3-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ)-2-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、ジフルオロ (3-((2-フルオロ-6-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、  
 10 (3-((2-クロロ-4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ)-5-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(3-((2-クロロ-4-(((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ)-3-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、1-(3-  
 15 (((4-(((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 3-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(3-フルオロ-5-((4-(((2S)-6-フルオロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン  
 20 酸、1-(5-((4-(((2S)-6-クロロ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) シクロプロパンカルボン酸、1-(4-クロロ-3-((4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ)-2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパ

- ンカルボン酸、1-(3-クロロ-5-((2-クロロ-4-(((2S)-4,7-ジメチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(2-クロロ-5-((4-(((2S)-7-フルオロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((4-(((2S)-7-クロロ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸、
- 10 1-(3-((2,6-ジクロロ-4-(((2S)-7-メトキシ-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((4-((2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシ-2-イル)メトキシ)-2-フルオロ-5-メチルベンゾイル)アミノ)-2-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((2-クロロ-3-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(4-クロロ-3-((5-クロロ-4-(((2R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)メトキシ)-2-フルオロベンゾイル)アミノ)フェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(3-((2-クロロ-4-((2S)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル)メトキシ)-6-メチルベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1-(5-((2-クロロ-4-((3R)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)メトキシ)-5-フルオロベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)シクロプロパンカルボン酸、1
- 25

- (2-クロロ-5-((5-フルオロ-2-メチル-4-(((2S)-4-  
 -メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)  
 メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、  
 1- (5-((3-クロロ-4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベ  
 5 ンゾジオキシシン-2-イルメトキシ) -2-メチルベンゾイル) アミノ) -  
 2-メチルフェニル) シクロプロパンカルボン酸、4- (3-((4-  
 (((2S)-4, 6-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ  
 オキサジン-2-イル) メトキシ) -2, 3-ジメチルベンゾイル) アミ  
 ノ) -4-フルオロフェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン  
 10 酸、4- (4-クロロ-3-((4-(((2S)-6-メトキシ-4-メチ  
 ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
 キシ) -2-メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) テトラヒドロ-2H-  
 ピラン-4-カルボン酸、4- (5-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ  
 -1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イルメトキシ) -2-フルオロ-5-メ  
 15 チルベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) テトラヒドロ-2H-ピ  
 ラン-4-カルボン酸、4- (4-クロロ-3-((5-クロロ-4-  
 (((2R)-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル)  
 メトキシ) -2-フルオロベンゾイル) アミノ) フェニル) テトラヒド  
 ロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、4- (3-((2-クロロ-3-メチ  
 20 ル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
 ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロ  
 フェニル) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸、2-メチル-2-  
 - (3-(((4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミ  
 25 ノ) フェニル) プロパン酸、2-メチル-2- (3- (メチル ((2-メチ  
 ル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン

ゴオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミノ) フェ  
 ニル) プロパン酸、(3-(((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-  
 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキ  
 シ) フェニル) スルホニル) (イソブチル) アミノ) フェニル) (ジフルオ  
 5 ロ) 酢酸、1-(2-クロロ-5-(((4-(((2S)-7-フルオロ-4-  
 -メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イ  
 ル) メトキシ) -2-メチルフェニル) スルホニル) (メチル) アミノ)  
 フェニル) シクロプロパンカルボン酸、(3-(((2-クロロ-4-(((2  
 S)-7-メトキシ-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
 10 ゴオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) (イソブチ  
 ル) アミノ) -5-メチルフェニル) (オキソ) 酢酸、(3-クロロ-5-  
 (((4-(((2S)-4, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-  
 -ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) フェニル) スルホニル) アミ  
 ノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、2-(2-クロロ-5-(((4-((2  
 15 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イル) メトキシ)  
 フェニル) スルホニル) (イソブチル) アミノ) フェニル) -2-メチルプ  
 ロパン酸、(3-(((4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジ  
 オキシシン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)  
 フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((2R)  
 20 -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-(((4-  
 (((2S)-5-クロロ-1-エチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドー  
 ル-2-イル) メトキシ) -2, 5-ジメチルベンゾイル) アミノ) -5-  
 フルオロフェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((2R)-5-フル  
 25 オロ-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イル) メトキシ) -2,  
 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-(((4-((3

R) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ) - 2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) - 4-メチルフェニル) 酢酸、(3 - ((2, 5-ジメチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-エチルフェニル) 酢酸、(5 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2-イソプロピルフェニル) 酢酸、(3 - ((2-エチル-5-メチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(5 - ((5-エチル-2-メチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2-メトキシフェニル) 酢酸、もしくは(2-クロロ-5 - ((2, 5-ジメトキシ-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、実施例中に示す化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグが挙げられる。

さらに好ましい化合物として、(1) (3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4-フルオロフェニル) 酢酸、(2) (4-クロロ-3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3) (4-クロロ-3 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2 S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(4) (4-クロロ-3 - ((5-クロロ-2-フル

- オロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(5) (4-クロロ-3-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(6) (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(7) (4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(8) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸、(9) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(10) (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(11) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸、(12) (3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸、(13) (5-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-2-フルオロフェニル)酢酸、(14) (5-((2,5-ジメチル-4-(((2S)-

- ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ー  
イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) ー2ーメチルフェニル) 酢酸、(15)  
(5ー((2, 5ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒ  
ドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイ  
5 ル) アミノ) ー2ーフルオロフェニル) 酢酸、(16) (3ー((2, 5ージメ  
チルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベ  
ンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢  
酸、(17) (5ー((2, 3ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3,  
4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベ  
10 ンゾイル) アミノ) ー2ーフルオロフェニル) 酢酸、(18) (5ー((2, 3  
ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1,  
4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) ー2ー  
メチルフェニル) 酢酸、(19) (5ー((2, 6ージメチルー4ー(((2S)  
ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ー  
15 イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) ー2ーメチルフェニル) 酢酸、(20)  
(3ー((2, 6ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒ  
ドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイ  
ル) アミノ) ー4ーメチルフェニル) 酢酸、(21) (3ー((2, 6ージメチ  
ルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベン  
20 ゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) ー4ーフルオロ  
フェニル) 酢酸、(22) (3ー((2, 5ージメチルー4ー(((2S)ー4ー  
メチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル)  
メトキシ) ベンゾイル) アミノ) ー4ーフルオロフェニル) 酢酸、(23)  
(3ー((2, 5ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒ  
25 ドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイ  
ル) アミノ) ー4ーメチルフェニル) 酢酸、(24) (3ー((2, 5ージメチ

ルー 4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベン  
 ゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチル  
 フェニル) 酢酸、(25) (4-クロロ-3-((4-((2R)-2, 3-ジ  
 ヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イルメトキシ) -2, 6-ジメチ  
 5 ルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(26) (2-クロロ-5-((2,  
 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニ  
 ル) 酢酸、(27) (2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-  
 -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 10 イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(28) (2-クロ  
 ロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジ  
 ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ  
 ル) アミノ) フェニル) 酢酸、(29) (4-クロロ-3-((4-((3R)-  
 -2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2, 6-ジ  
 15 メチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(30) (4-クロロ-3-  
 ((2, 6-ジメチル-4-(((3R)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-  
 1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル)  
 酢酸、(31) (4-クロロ-3-((4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-  
 -ベンゾフラン-2-イルメトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミ  
 20 ノ) フェニル) 酢酸、および(32) (3-((4-(1, 3-ベンゾジオキ  
 ソール-2-イルメトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) -4  
 -クロロフェニル) 酢酸等が挙げられる。

特に、好ましい化合物として、(1) 2-(4-クロロ-3-((2-クロロ  
 -4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾ  
 25 オキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-  
 メチルプロパン酸、(2) (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)

- 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-  
 イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、(3)  
 (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-((2S)-4-メチル-3, 4-  
 ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベン  
 5 ズイル) アミノ) フェニル) (オキソ) 酢酸、(4) 2-(4-クロロ-3-  
 ((2, 5-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-  
 2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミ  
 ノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、(5) 2-(4-クロロ-3-((2,  
 6-ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 10 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニ  
 ル) -2-メチルプロパン酸、(6) 2-(3-((2, 5-ジメチル-4-  
 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジ  
 ン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) -  
 2-メチルプロパン酸、(7) 1-(4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-  
 15 4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキ  
 サジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロ  
 パンカルボン酸、(8) 1-(4-クロロ-3-((2, 5-ジメチル-4-  
 (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジ  
 ン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパン  
 20 カルボン酸、(9) 1-(4-クロロ-3-((2-エチル-4-((2S)-  
 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イ  
 ル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、  
 (10) (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-((2S)-4-メチ  
 ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト  
 25 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、および(11) (3-((2, 6-  
 ジメチル-4-((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸等が挙げられる。

本発明には、一般式 (I) 中の  $R^{12}$  および  $R^{13}$  が同時に水素を表わし、かつ、以下の(1)~(6)の条件のうち、少なくとも一つを満たす化合物；(1)  $R^2$  が酸化された C 1~6 アルキル基である、(2) 隣接する炭素原子に置換する 2 つの  $R^2$  が一緒になって、1 つの炭素原子が 1 つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよい C 2~5 アルキレン基 (該 C 2~5 アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。) である、(3) 隣接する炭素原子に置換する 2 つの  $R^2$  が一緒になって、1 つの炭素原子が 1 つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよい C 2~5 アルケニレン基 (該 C 2~5 アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい。) である、(4)  $R^3$  が酸化された C 1~6 アルキル基である、(5)  $R^4$  が酸化された C 1~6 アルキル基である、または (6)  $R^5$  が酸化された C 1~6 アルキル基である化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグも含まれる。具体的には、例えば、(3-((5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-(ヒドロキシメチル) フェニル) 酢酸、(4-クロロ-3-((4-(((3R)-5-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((5-ホルミル-2-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、(3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,

4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-ホルミルフェニル) 酢酸、(3-((2-クロロ-3-フルオロ-4-(((2 S)-6-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、(5-((4-(((2 R)-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-イル) メトキシ) -2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルベンゾイル) アミノ) -2-メチルフェニル) 酢酸、5-(((3-(カルボキシメチル) フェニル) アミノ) カルボニル) -4-メチル-2-(((2 S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) 安息香酸、4-(カルボキシメチル) -2-((2,6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) 安息香酸、または(6-((2,5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) 酢酸等が挙げられる。

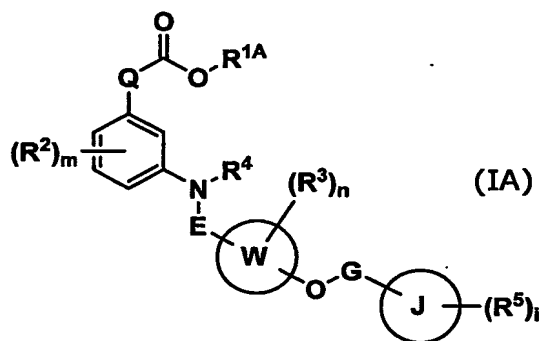
本発明化合物は、DP受容体に対して特異的に結合し、他のプロスタグランジン受容体に対する結合が弱く、選択性に優れた化合物である。また、本発明化合物は、溶解性、吸収性に優れた化合物である。さらに、本発明化合物は、薬物代謝酵素の阻害作用が非常に弱い化合物である。これらは医薬品として開発するにあたり最も要求される物理的、化学的、薬理的性質であり、本発明化合物は大変優れた医薬品となる条件を持ち合わせている [The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (17th Ed), Merck & Co.出版]。

#### [本発明化合物の製造方法]

一般式(1)で示される本発明化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することが

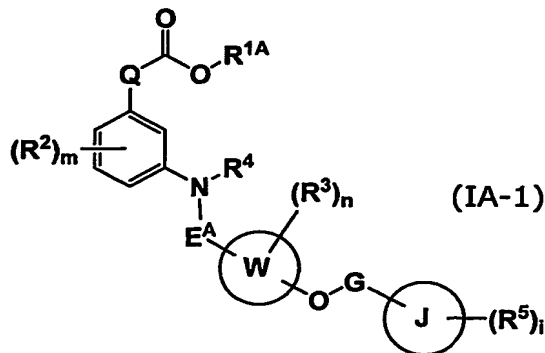
できる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した一般式（I）の薬学的に許容される塩として記載されたものが用いられる。

- 5 [I] 一般式（I）で示される化合物のうち、 $R^1$ がC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニルまたはベンジル基を表わす化合物、すなわち、一般式（IA）



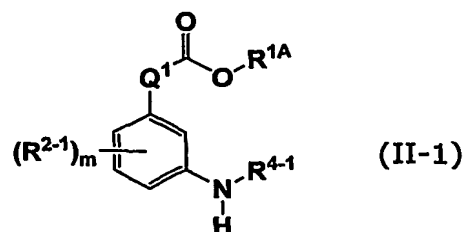
- 10 (式中、 $Q$ は $-C(R^{12})(R^{13})-$ を表わし、 $R^{1A}$ はC 1～4アルキル基、C 2～4アルケニルまたはベンジル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、以下に示す方法によって製造することができる。

(a) 一般式（IA）中、 $E$ が $-C(=O)-$ または $-S(O)_2-$ を表わす化合物、すなわち一般式（IA-1）

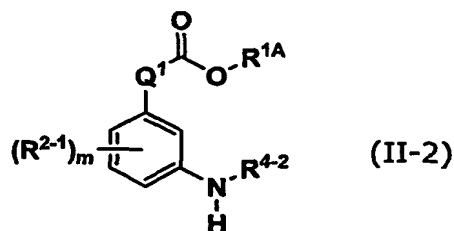


- 15 (式中、 $E^A$ は $-C(=O)-$ または $-S(O)_2-$ を表わし、その他の記号

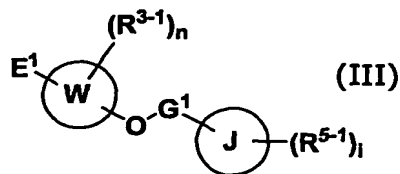
は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II-1)



(式中、 $Q^1$ は $Q$ を表わし、 $R^{2-1}$ は $R^2$ と同じ意味を表わすが、 $Q^1$ および  
 $R^{2-1}$ によって表わされる基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ基  
 5 またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているものとし、 $R^{4-1}$   
 は水素原子を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示され  
 る化合物、または一般式 (II-2)



(式中、 $R^{4-2}$ はC 1～6 アルキル基またはベンジル基を表わし、その他の  
 10 記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、  
 一般式 (III)



(式中、 $E^1$ は $-COOH$ または $-SO_3H$ を表わし、 $G^1$ 、 $R^{3-1}$ および $R^{5-1}$   
 $-1$ は、それぞれ $G$ 、 $R^3$ および $R^5$ と同じ意味を表わすが、 $G^1$ 、 $R^{3-1}$ およ  
 15 び $R^{5-1}$ によって表わされる基に含まれるカルボキシ基、水酸基、アミノ  
 基、窒素原子またはチオール基は保護が必要な場合には保護されているもの

とし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物をアミド化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

アミド化反応は公知であり、例えば、

- 5 (1) 酸ハライドを用いる方法、  
(2) 混合酸無水物を用いる方法、  
(3) 縮合剤を用いる方法等が挙げられる。

これらの方法を具体的に説明すると、

- (1) 酸ハライドを用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロ  
10 ロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメ  
トキシエタン、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン等）中または無溶媒  
で、酸ハライド化剤（オキザリルクロライド、チオニルクロライド等）と  
20℃～還流温度で反応させ、得られた酸ハライドを塩基（ピリジン、トリ  
エチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピ  
15 ルエチルアミン、N-メチルモルホリン、5-エチル-2-メチルピリジン  
(MEP) 等）の存在下、アミンと有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタ  
ン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル  
等）中、0～40℃の温度で反応させることにより行なわれる。この反応は、  
不活性ガス（アルゴン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望まし  
20 い。また、得られた酸ハライドを有機溶媒（ジオキサン、テトラヒドロフラ  
ン、ジクロロメタン等）中、相間移動触媒（テトラブチルアンモニウムクロ  
ライド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド、トリn-オクチルメ  
チルアンモニウムクロリド、トリメチルデシルアンモニウムクロリド、  
テトラメチルアンモニウムブロミド等の四級アンモニウム塩等）の存在下  
25 または非存在下、アルカリ水溶液（重曹水または水酸化ナトリウム溶液等）  
を用いて、アミンと0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

(2) 混合酸無水物を用いる方法は、例えば、カルボン酸を有機溶媒（クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、酸ハ  
5 ライド（ピバロイルクロライド、トシルクロライド、メシルクロライド等）、  
または酸誘導体（クロロギ酸エチル、クロロギ酸イソブチル等）と、0～4  
0℃で反応させ、得られた混合酸無水物を有機溶媒（クロロホルム、ジクロ  
ロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、アミンと0～4  
0℃で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス（アルゴ  
10 ン、窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

(3) 縮合剤を用いる方法は、例えば、カルボン酸とアミンを、有機溶媒  
（クロロホルム、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、ジエチルエーテ  
ル、テトラヒドロフラン等）中、または無溶媒で、塩基（ピリジン、トリエ  
チルアミン、ジメチルアニリン、ジメチルアミノピリジン等）の存在下また  
15 は非存在下、縮合剤（1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、  
1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、  
1, 1'-カルボニルジイミダゾール（CDI）、2-クロロ-1-  
メチルピリジニウムヨウ素、1-プロピルホスホン酸環状無水物（1-  
propanephosphonic acid cyclic anhydride ; PPA）等）を用い、1-ヒド  
20 ロキシベンズトリアゾール（HOBt）を用いるか用いないで、0～40℃  
で反応させることにより行なわれる。この反応は、不活性ガス（アルゴン、  
窒素等）雰囲気下、無水条件で行なうことが望ましい。

カルボキシ基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基の脱保護  
反応は、よく知られており、例えば、

- 25 (1) アルカリ加水分解、  
(2) 酸性条件下における脱保護反応、

- (3) 加水素分解による脱保護反応、
- (4) シリル基の脱保護反応、
- (5) 金属を用いた脱保護反応、
- (6) 金属錯体を用いた脱保護反応等が挙げられる。

5      これらの方法を具体的に説明すると、

(1) アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば、有機溶媒（メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～80℃の温度で行なわれる。

(2) 酸条件下での脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、アニソール等）中、有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（臭化水素／酢酸等）中、2, 2, 2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃の温度で行なわれる。

(3) 加水素分解による脱保護反応は、例えば、溶媒（エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

(4) シリル基の脱保護反応は、例えば、水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオリドを用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

5 (5) 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酸性溶媒（酢酸、pH4.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液）中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃の温度で行なわれる。

10 (6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等）、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬（水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等）、有機酸（酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等）および/または有機酸塩（2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等）の存在下、ホスフィン系試薬（トリフェニルホスフィン等）の存在下または非存在下、金属錯体（テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム(I)等）を用いて、0～40℃の温度で行なわれる。

20 また、上記以外にも、例えば、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

カルボキシ基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、*t*-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、*p*-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチ

ル (MOM) 基、1-エトキシエチル (EE) 基、メトキシエトキシメチル (MEM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、t-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、  
5 ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

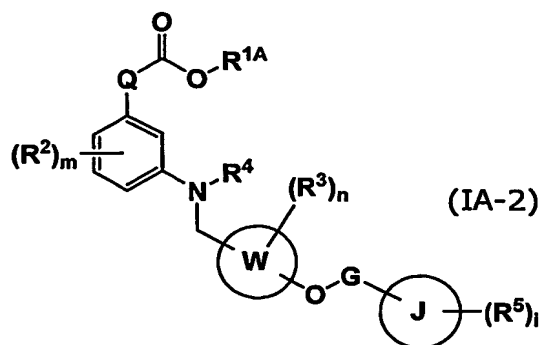
アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル) エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフル  
10 オロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、  
15 メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

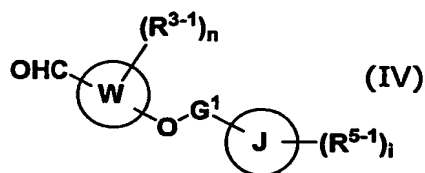
カルボキシ基、水酸基、アミノ基、またはチオール基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley,  
20 New York, 1999 に記載されたものが用いられる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

(b) 一般式 (IA) 中、E が  $-CH_2-$  を表わす化合物、すなわち一般式 (IA-2)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (II-1) または一般式 (II-2) で示される化合物と、一般式 (IV)

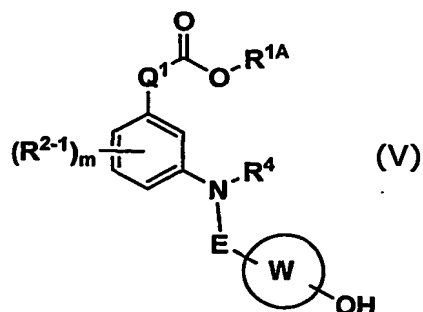


- 5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を、還元的アミノ化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことにより製造することができる。

- 還元的アミノ化反応は公知であり、例えば、有機溶媒 (テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロエタン、ジクロロメタン、ジメチルホルム
- 10 アミド、酢酸、メタノール、エタノールおよびこれらの混合物等) 中、還元剤 (水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、ジイソブチルアルミニウムヒドリド等) の存在下、0～40℃の温度で行なうか、または溶媒 (エーテル系 (テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチル
- 15 エーテル等)、アルコール系 (メタノール、エタノール等)、ベンゼン系 (ベンゼン、トルエン等)、ケトン系 (アセトン、メチルエチルケトン等)、ニトリル系 (アセトニトリル等)、アミド系 (ジメチルホルムアミド等)、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等) 中、触媒 (パラジウム

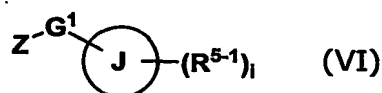
—炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム、酸化白金、ラネーニッケル等)の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、0～200℃の温度で行なわれる。

(c) さらに、一般式 (IA) で示される化合物は、一般式 (V)



5

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (VI)



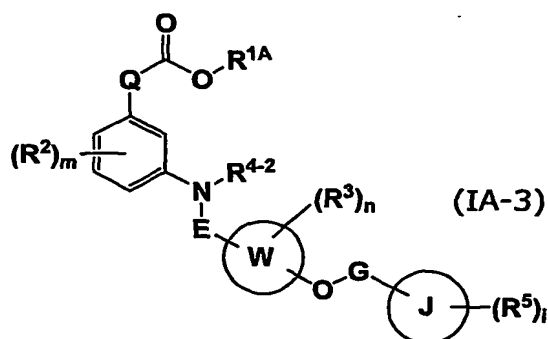
(式中、Zは脱離基または水酸基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をエーテル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

エーテル化反応は公知であり、Zが脱離基である一般式 (VI) で示される化合物を用いる場合は、例えば、有機溶媒 (ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水  
 15 酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等)、炭酸塩 (炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム等) もしくはアルカリ金属の水素化物 (水素化ナトリウム、水素化カリウム等)、リン  
 20 酸カリウム ( $K_3PO_4$ ) またはその水溶液あるいはこれらの混合物存在下、

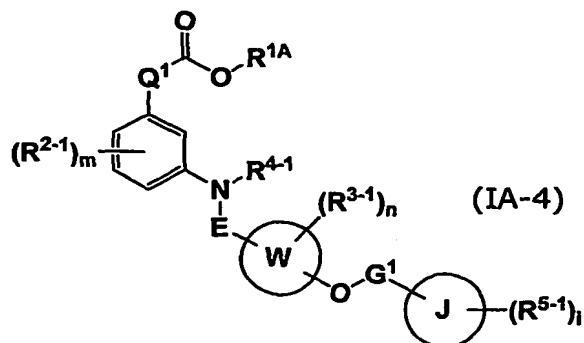
0℃～還流温度で反応させることにより行なわれる。

Zが水酸基である一般式(VI)で示される化合物を用いる場合は、例えば、有機溶媒(ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等)中、アゾ化合物(アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)等)およびホスフィン化合物(トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等)の存在下、0～60℃で行なわれる。

- 10 (d) また、 $R^4$ が $R^{4-2}$ を表わす化合物、すなわち一般式(IA-3)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物は、一般式(IA-4)



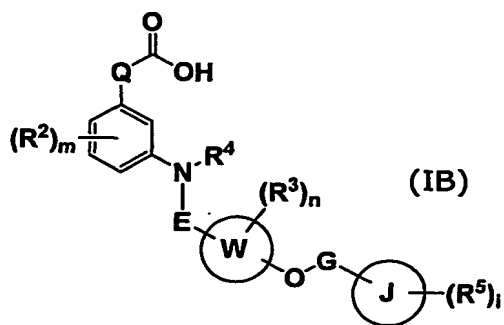
- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、

N-アルキル化反応に付し、さらに必要に応じて脱保護反応に付すことによっても製造することができる。

N-アルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒（ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等）中、炭酸塩（例えば、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）存在下、ハロゲン化（C1～6）アルキルまたはハロゲン化ベンジルを用いて、0～40℃で反応させることによって行なわれる。

また、一般式 (IA-4) 中、Eが $-SO_2-$ である化合物の場合は、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、1, 1' -（アゾジカルボニル）ジピペリジン、1, 1' -アゾビス（N, N-ジメチルホルムアミド）等）およびホスフィン化合物（トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等）の存在下、（C1～6）アルキルアルコールまたはベンジルアルコールを用いて、0～60℃でも行なわれる。

〔II〕一般式 (I) で示される化合物のうち、 $R^1$ が水素原子を表わす化合物、すなわち、一般式 (IB)



20

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、

一般式 (IA) で示される化合物をカルボキシ基の保護基の脱保護反応に付し、さらに必要に応じて水酸基、アミノ基、窒素原子またはチオール基の保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

カルボキシ基の保護基の脱保護反応は、前記した方法により行なうことができる。

当業者には容易に理解できることではあるが、これらの脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物を容易に製造することができる。

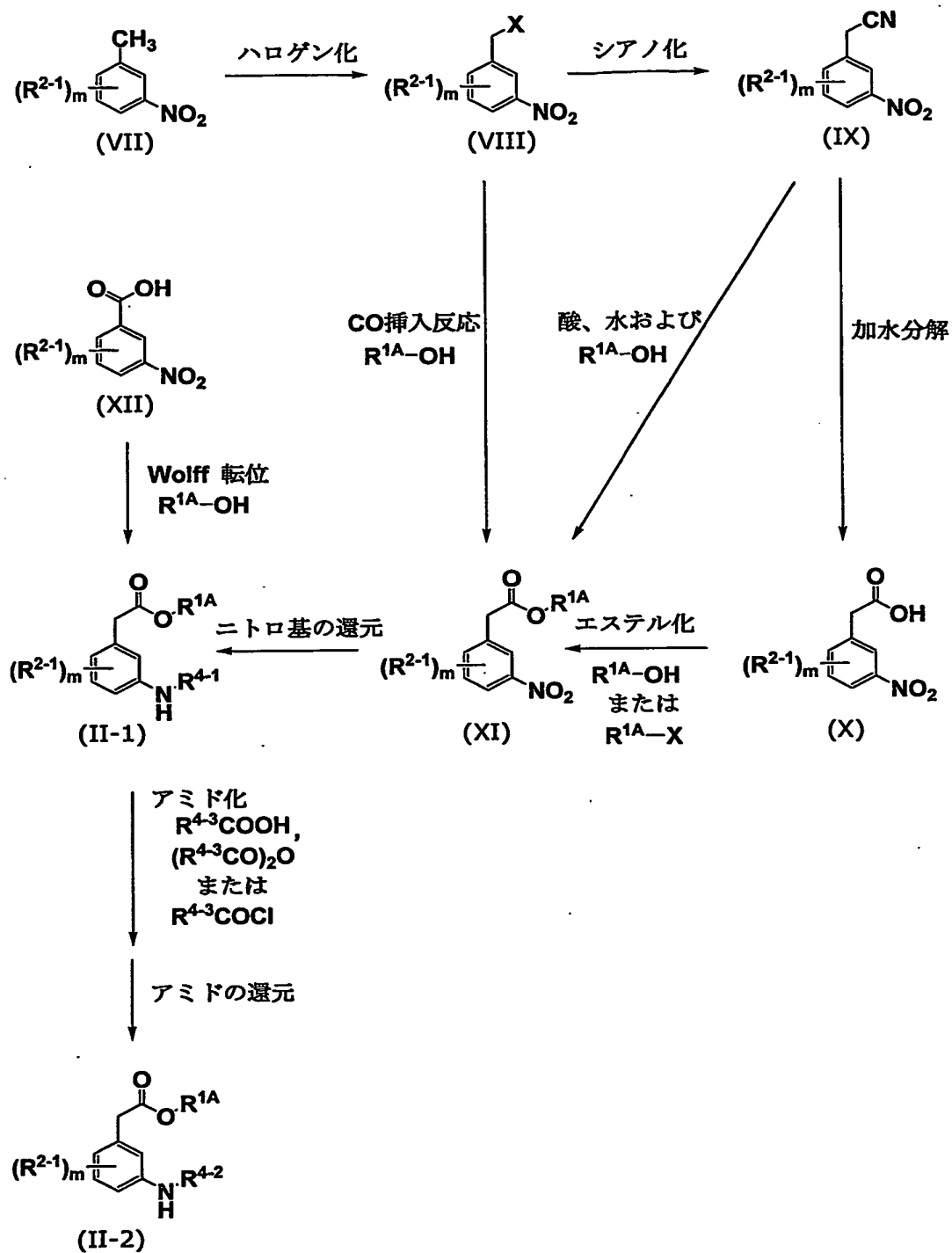
水酸基、アミノ基、窒素原子またはチオール基の保護基の脱保護反応は前記と同様の方法により行なうことができる。

10 一般式 (II-1)、(II-2)、(III)、(IV)、(V) および (VI) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

例えば、一般式 (II-1) および (II-2) で示される化合物のうち、 $Q^1$  がメチレン基である化合物は、以下の反応工程式 1 に示す方法により製造することができる。

15 反応工程式 1 中、X はハロゲン原子を表わし、 $R^{4-3}$  は水素原子、C 1 ～ 5 アルキル基またはフェニル基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

## 反応工程式 1

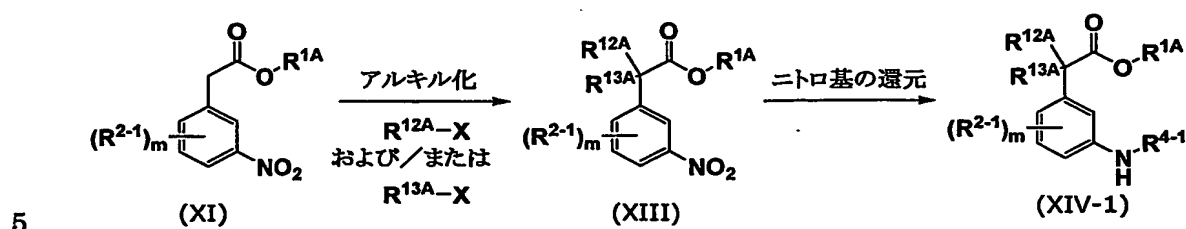


例えば、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、 $Q^1$  が  $-C(R^{12A})$

( $R^{13A}$ ) - ( $R^{12A}$ および $R^{13A}$ はそれぞれ独立して、C 1～4アルキル基を表わす。)である化合物は、以下の反応工程式2に示す方法により製造することができる。

反応工程式2中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

### 反応工程式2



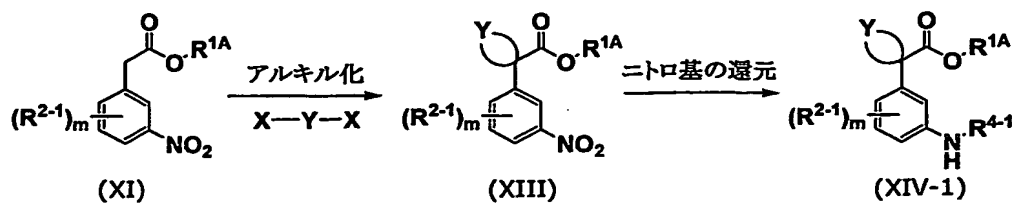
例えば、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、 $Q^1$ が -C ( $R^{12A}$ ) ( $R^{13A}$ ) - ( $R^{12A}$ および $R^{13A}$ は一緒になって、1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基 (該C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。)) である化合物は、下記の反応工程式2-1に示す方法により製造することができる。

10

反応工程式2-1中、Yは、1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基 (該C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。)を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

15

### 反応工程式2-1

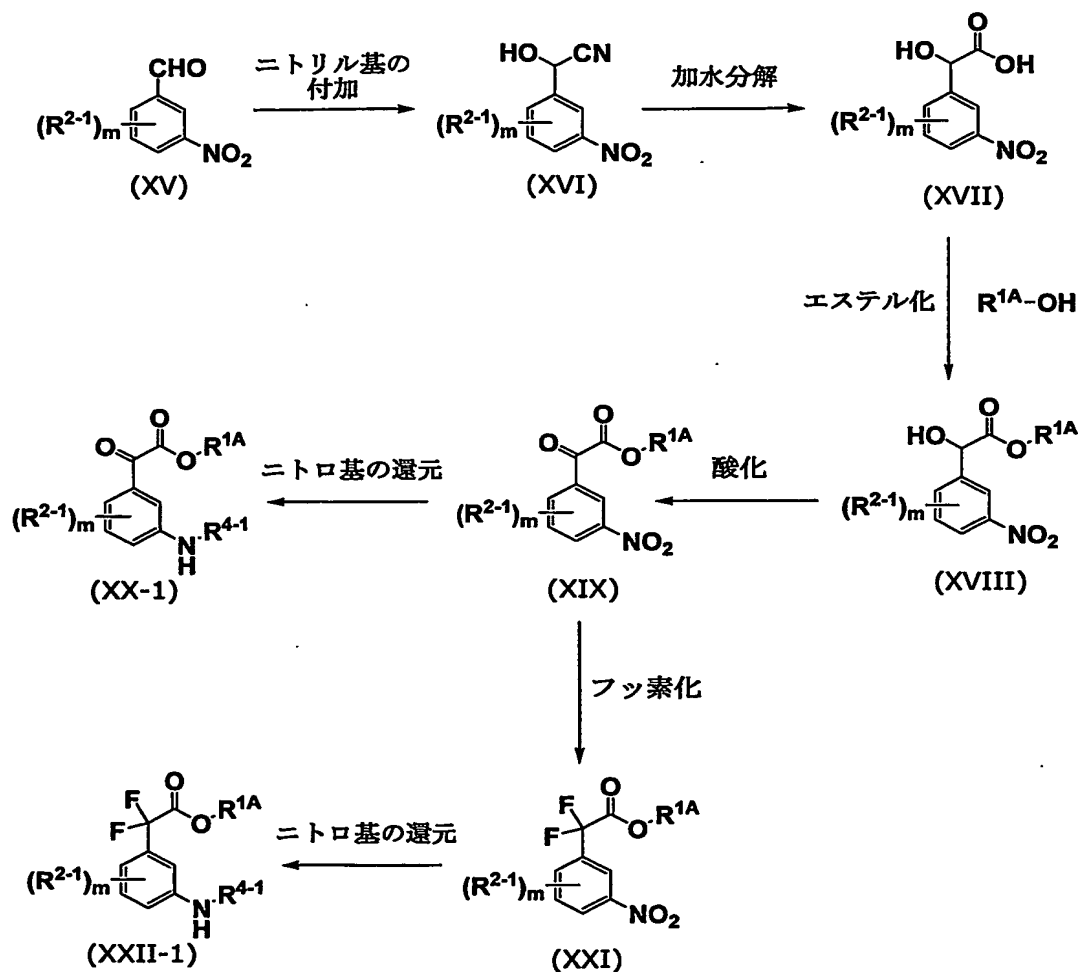


例えば、一般式 (II-1) で示される化合物のうち、 $Q^1$ がジフルオロメチ

レン基またはケト基である化合物は、以下の反応工程式 3 に示す方法により製造することができる。

反応工程式 3 中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

### 反応工程式 3



- 5 反応工程式 1 ~ 3 中、出発原料として用いる一般式 (VII)、(XII) および (XV) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法、例えば、「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を用いることにより容易に製造することがで

きる。

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、上記に示した以外の化合物については、本明細書中に記載された実施例、あるいは公知の方法、例えば、

「Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group  
5 Preparations 2nd Edition(Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)」に記載された方法を組み合わせて用いることにより製造することができる。

本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らか  
なように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことが  
10 できる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチ  
レン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）  
に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常  
15 圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用  
いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹  
脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再  
結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なっ  
てもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

## 20 [医薬品への適用]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、DP受容体に結合し、拮抗する  
ため、DP受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレ  
ルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物  
アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナ  
25 フィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気  
管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球

- 增多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、
- 5 虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、または多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠もしくは血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用である
- 10 と考えられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、DP受容体以外に対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

#### [毒性]

- 15 一般式（I）で示される化合物の毒性は非常に低いものであり、医薬として使用するために十分安全である。

- 一般式（I）で示される化合物、その薬学的に許容される塩、またはそれらの溶媒和物は、（1）本発明の治療剤の予防および／または治療効果の補完および／または増強、（2）本発明の治療剤の動態・吸収改善、投与量の
- 20 低減、および／または（3）本発明の治療剤の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

- 本発明の治療剤と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差
- 25 による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明の治療剤を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、本発明

の治療剤を後に投与してもよく、それぞれの投与方法は同じでも異なっているもよい。

前記他の薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、ポリヌクレオチド（DNA、RNA、遺伝子）、アンチセンス、  
5 デコイ、抗体であるか、またはワクチン等であってもよい。他の薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の治療剤と他の薬剤の配合比は、投与対象の年齢および体重、投与方法、投与時間、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、本発明の治療剤 1 質量部に対し、他の薬剤を 0.01  
10 乃至 100 質量部用いればよい。他の薬剤は任意の 2 種以上を適宜の割合で組み合わせて投与してもよい。また、本発明の治療剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

15 上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明の治療剤の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性鼻炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、  
20 例えば、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A<sub>2</sub> 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 $\alpha$  アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬等が挙げられる。

一般式（I）で示される本発明化合物のアレルギー性結膜炎に対する予防  
25 および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、ロイコトリエン受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、メディエー

ター遊離抑制薬、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド薬、一酸化窒素合成酵素阻害薬等が挙げられる。

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、  
5 塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベポタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

10 メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。

15 トロンボキサンA<sub>2</sub>受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物、KT-2-962等が挙げられる。

ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、ブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-  
20 36496、BIIL-284、ONO-4057等が挙げられる。

ステロイド薬としては、例えば、外用薬としては、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、ア  
25 ムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸

ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブ  
ロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオ  
ン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、  
プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロ  
5 ピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。

内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒ  
ドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フ  
ルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレド  
ニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナ  
10 トリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニ  
ゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢  
酸トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸  
デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメ  
タゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。

15 吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾ  
ン、ブデソニド、フルニソリド、トリアムシノロン、ST-126P、シクレソニ  
ド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、ブ  
ラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタ  
ネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

20 キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ド  
キソフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。

抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピ  
ウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオト  
ロピウム、レバトロペート (UK-112166) 等が挙げられる。

25 非ステロイド系抗炎症薬としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナト  
リウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、

- インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナプメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、
- 5 アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム
- 10 酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナパゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル
- 15 ル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の重量比は特に限定されない。

他の薬剤は、任意の2種以上を組み合わせ投与してもよい。

- また、一般式（I）で示される化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤には、上記したメカニズムに基づいて、
- 20 現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

本発明で用いる一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

- 25 投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人あたり、1回につき、1mgから1000mgの範囲

で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につき、1mgから100mgの範囲で、1日1回から数回非経口投与（好ましくは、点鼻剤、点眼剤または軟膏剤）されるか、または1日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

- 5      もちろん前記したように、投与量は、種々の条件によって変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

一般式（I）で示される化合物またはそれらの非毒性塩、または一般式（I）で示される化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与の  
10      ための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物および非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

- 15      このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン  
20      酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被覆してい  
25      てもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シ  
ロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひと  
つまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤（例え  
ば、精製水、エタノール）に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以  
5 外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含  
有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性  
物質を含み、公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成  
物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を  
10 与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいは  
クエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、  
例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されて  
いる。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性および／ま  
15 たは非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤と  
しては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液  
剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコー  
ル、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソ  
ルベート 80（登録商標）等がある。また、無菌の水性と非水性の溶液剤、  
20 懸濁剤および乳濁剤を混合して使用してもよい。このような組成物は、さら  
に防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶  
解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含ん  
でいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通する過、殺菌剤の配  
合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造  
25 し、例えば凍結乾燥品の使用前に、無菌化または無菌の注射用蒸留水または  
他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のための点眼剤の剤形としては、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。

これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、点眼液の場合には、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート 80（商品名）、ステアリン酸ポリオキシシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）などを必要に応じて適宜選択して調製される。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって調製される。

10 非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。

これらの吸入剤は公知の方法に準じて調製される。

例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤などを必要に応じて適宜選択して調製される。

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

25 非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外溶液剤、軟膏剤、塗布剤、直腸内投

与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

[発明の効果]

一般式 (I) で示される本発明化合物は、D P 受容体に結合し、拮抗するため、D P 受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えばアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、または多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠もしくは血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

20 発明を実施するための最良の形態

以下、実施例および生物学的実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

25 NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。

また、実施例に示す化合物名は、ACD/Name (バージョン 6.00、Advanced Chemistry Development Inc.社製) によって命名した。

実施例 1 : 4-メトキシ-2, 3-ジメチル安息香酸

4-メトキシ-2, 3-ジメチルベンズアルデヒド (14.8 g) を、2, 2-ジメチルプロパノール (160 mL) と水 (40 mL) の混合溶媒に溶解し、リン酸二水素ナトリウム二水和物 (15.5 g)、2-メチルー2-ブテン (43 mL) および亜塩素酸ナトリウム (28.5 g) を順次加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に、水および1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (14.3 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.52 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1)。

実施例 2 : 4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチル安息香酸

アルゴン雰囲気下、実施例 1 で製造した化合物 (14.3 g) の塩化メチレン (50 mL) 溶液に、三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 (1 M, 160 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、分液した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (13.2 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.32 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1)。

実施例 3 : メチル 4-ヒドロキシ-2, 3-ジメチルベンゾエート

アルゴン雰囲気下、無水メタノール (20 mL) に、チオニルクロリド (4.4 mL) を 0℃ で加え、次いで実施例 2 で製造した化合物 (5 g) の無水メタノール溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を 65℃ で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷やした後に濃縮した。得られた残渣をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（2.36 g）を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.29（*n*-ヘキサン：酢酸＝4：1）。

実施例 4：（2-フルオロフェニル）メチルアミン

- 5     アルゴンガス雰囲気下、0℃で無水酢酸（15.5 mL）にギ酸（6.1 mL）を滴下し、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、テトラヒドロフラン（THF；10 mL）で希釈した。希釈液に2-フルオロアニリン（5.56 g）のTHF（20 mL）溶液を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣を無水THF（25 mL）に溶解
- 10    した。アルゴンガス雰囲気下、残渣の無水THF（25 mL）溶液に0℃でボラン・テトラヒドロフラン錯体（1 M THF 溶液；125 mL）を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、氷浴中、メタノール（30 mL）および4 N 塩化水素ジオキサン溶液（10 mL）を加え、60℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液
- 15    に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト（商品名）でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣に混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）を加え、シリカゲル上ろ過した。溶出液を濃縮することにより、標題化合物（6.45 g）を得た。

実施例 5：（2S）-3-（（2-フルオロフェニル）（メチル）アミノ）-

20    1, 2-プロパンジオール

- アルゴンガス雰囲気下、実施例 4 で製造した化合物（1.24 g）、（R）-（+）-グリシドール（1.11 g，アルドリッチ社製，98 %ee）およびエタノール（1 mL）の混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより、以下の物性値を有する標題化合物を得た。得られた標題化
- 25    合物は、精製することなく次の反応に用いた。

TLC：R<sub>f</sub> 0.40（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）。

実施例 6 : ((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン  
ゾオキサジン - 2 - イル) メタノール

実施例 5 で製造した化合物の無水ジメチルホルムアミド (DMF ; 10 mL) 溶液に、水浴中、カリウム *t*-ブトキシド (1.68 g) を加え、80℃で  
5 3 時間攪拌した。反応混合物を水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶液をセライト (商品名) でろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し、以下の物性値を有する  
標題化合物 (1.55 g, 97.6% ee) を得た。

10 TLC : R<sub>f</sub> 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

本標題化合物の光学純度は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて決定した。

使用したカラム : CHIRALCEL OD (ダイセル化学工業(株))、0.46 cm φ × 25 cm、

15 使用した流速 : 1 mL / 分、

使用した溶媒 : ヘキサン : 2-プロパノール = 93 : 7、

使用した検出波長 : 254 nm、

保持時間 : 30.70 分、

使用した温度 : 24℃。

20 実施例 7 : ((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベン  
ゾオキサジン - 2 - イル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート

アルゴン雰囲気下、実施例 6 で製造した化合物 (3.06 g) をテトラヒドロフラン (9 mL) に溶解し、トリエチルアミン (5 mL) を加えた。反応液に *p*-トルエンスルホン酸塩化物 (3.42 g) のテトラヒドロフラン (9 mL) 溶液と *N*, *N*-ジメチルアミノピリジン (209 mg) を加え、室温で  
25 4 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、*t*-ブチルメチルエーテルで抽出

した。有機層を濃縮し、得られた残渣にイソプロピルアルコールを加えて固化した。固体をろ取し、イソプロピルアルコールで洗浄後乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.12 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.81 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

5 実施例 8 : メチル 2, 3-ジメチルー 4- (((2 S) - 4-メチルー 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-イル) メトキシ) ベンゾエート

アルゴン雰囲気下、実施例 3 で製造した化合物 (2.05 g) の無水 N, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) 溶液に、炭酸セシウム (7.82 g) を加え、  
10 次いで実施例 7 で製造した化合物 (4.0 g) を加えた。反応混合物を 75 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷やした後に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製して、以下の  
15 物性値を有する標題化合物 (3.89 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.73 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 9 : 2, 3-ジメチルー 4- (((2 S) - 4-メチルー 3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジーン-2-イル) メトキシ) 安息香酸

実施例 8 で製造した化合物 (3.85 g) に、1, 2-ジメトキシエタン (4  
20 0 mL)、メタノール (40 mL) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加えた。反応混合物を 67 °C で一晩乾留した。反応混合物を室温まで冷却した後、メチル tert-ブチルエーテルを加えた。1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した後、水層を 5 N 塩酸で中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで  
25 乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.70 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.24 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 10 : 2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジ  
ヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ  
ルクロリド

- 5 アルゴン雰囲気下、実施例 9 で製造した化合物 (400 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン (6.0 mL) に溶解した。反応混合物に、無水 N, N-ジメチルホルムアミド (1 滴) およびオキサリルクロリド (0.22 mL) を加え、40℃で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た。

実施例 11 : メチル (3-アミノ-4-フルオロフェニル) アセテート

- 10 4-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (23.1 g)、オキサリルクロリド (16 mL)、N, N-ジメチルホルムアミド (0.10 mL) および 1, 2-ジメトキシエタン (250 mL) の混合物を、室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、酸クロリドを得た。

- トリメチルシリルジアゾメタンの n-ヘキサン溶液 (2.0M, 75 mL)  
15 およびトリエチルアミン (35 mL) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、氷冷下、先の酸クロリドのテトラヒドロフラン (250 mL) 溶液を滴下し、室温で1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、析出した固体をろ別した。ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去  
20 して、ジアゾケトンを得た。

- 該ジアゾケトンおよびトリエチルアミン (15.7 mL) のエタノール溶液 (250 mL) に、室温で酢酸銀 (2.09 g) を加え、室温で30分間撹拌後、66℃で30分間撹拌した。さらに酢酸銀 (2.09 g) を加え、66℃で30分間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、反応混合物に酢酸エチル  
25 と水を加え、セライト (商品名) でろ過した。ろ液を分液し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し

て得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1→酢酸エチル）にて精製して、エチルエステル（15.3 g）を得た。

- 5 エチルエステルおよび鉄（18.8 g）の酢酸溶液（135 mL）を60℃で1.5時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、セライト（商品名）でろ過した。ろ液を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物（10.4 g）を得た。

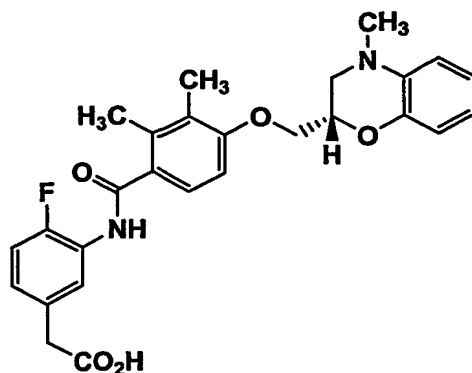
TLC：R<sub>f</sub> 0.69（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

- 10 実施例 12：メチル（3-（（2, 3-ジメチル-4-（（（2S）-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル）メトキシ）ベンゾイル）アミノ）-4-フルオロフェニル）アセテート

- 実施例 11で製造した化合物（135 mg）の塩化メチレン溶液（1.0 mL）に、ピリジン（0.10 mL）、次いで実施例 10で製造した化合物（210 mg）の塩化メチレン溶液（1.5 mL）を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物に、1 N塩酸（3.0 mL）および水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物（250 mg）を得た。
- 15 20

TLC：R<sub>f</sub> 0.44（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）。

実施例 13：（3-（（2, 3-ジメチル-4-（（（2S）-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル）メトキシ）ベンゾイル）アミノ）-4-フルオロフェニル）酢酸



実施例 12 で製造した化合物 (240 mg)、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) およびメタノール (5.0 mL) の混合物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物にメチル tert-ブチルメチルエーテルを加え、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層に 5 N 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を、n-ヘキサン、酢酸エチルおよびテトラヒドロフランの混合溶媒から再結晶して、以下の物性値を有する本発明化合物 (208 mg) を得た。

性状：結晶；

TLC : R<sub>f</sub> 0.53 (クロロホルム：メタノール：酢酸 = 9 : 1 : 0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.29, 2.85, 3.22, 3.40, 3.57, 4.22, 4.60, 6.59, 6.76, 6.94, 7.10, 7.19, 7.29, 7.57, 9.88, 12.35。

#### 15 実施例 13 (1) ~ 実施例 13 (31)

実施例 10 で製造した化合物の代わりに相当する酸クロリドを用い、実施例 11 で製造した化合物の代わりに相当するアミンを用いて、実施例 12 → 実施例 13 に記載の方法と同様に操作をして、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

20 実施例 13 (1) : (4-クロロ-3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-

2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : Rf 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル : 酢酸 = 50 : 50 : 1) ;

- 5  $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.23, 2.43, 2.92, 3.29, 3.42, 3.70, 4.16, 4.27, 4.67, 6.69, 6.85, 7.02, 7.36, 7.94, 8.52.

実施例 13 (2) : (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

- 10 性状：結晶；

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38, 2.91, 3.24, 3.39, 3.72, 4.12, 4.24, 4.63, 6.69, 6.86, 7.05, 7.37, 7.74, 8.50.

- 15 実施例 13 (3) : (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.84, 3.22, 3.39, 3.61, 4.41, 4.63, 6.59, 6.77, 7.16, 7.37, 7.48, 7.71, 7.84, 9.82, 12.42.

- 20 実施例 13 (4) : (4-クロロ-3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- 25  $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.18, 2.42, 2.85, 3.22, 3.38, 3.58, 4.22, 4.59, 6.58, 6.70, 6.78, 6.87, 7.12, 7.38, 7.41, 7.54, 9.61, 12.36.

実施例 13 (5) : (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

性状：結晶；

- 5 TLC : Rf 0.49 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.85, 3.21, 3.41, 3.60, 4.30, 4.61, 6.60, 6.76, 7.11, 7.47, 7.64, 7.81, 9.57。

実施例 13 (6) : (4-クロロ-3-((2,5-ジフルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)酢酸

10 性状：結晶；

TLC : Rf 0.44 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.17, 3.38, 3.61, 4.38, 4.62, 6.60, 6.76, 7.15, 7.39, 7.48, 7.65, 7.74, 9.75, 12.42。

- 15 実施例 13 (7) : (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸

性状：結晶；

- TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;  
 20 <sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.22, 2.32, 2.85, 3.22, 3.40, 3.52, 4.21, 4.60, 6.59, 6.77, 6.99, 7.17, 7.30, 9.59, 12.28。

実施例 13 (8) : (3-((2,3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-5-メチルフェニル)酢酸

25 性状：結晶；

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.15, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.47, 4.21, 4.59, 6.59, 6.76, 6.93, 7.23, 7.44, 10.08, 12.29.

実施例 13 (9) : (3 - ((2, 3-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト

5 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.52, 4.22, 4.59, 6.59, 6.76, 6.95, 7.25, 7.56, 7.68, 10.15, 12.30.

10 実施例 13 (10) : (3 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : Rf 0.53 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

15  $^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.24, 2.83, 3.16, 3.35, 3.53, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 6.96, 7.25, 7.55, 7.67, 10.25, 12.31.

実施例 13 (11) : (3 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 5-メチルフェニル) 酢酸

20 性状 : 結晶 ;

TLC : Rf 0.33 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.24, 2.83, 3.16, 3.36, 3.47, 4.17, 4.55, 6.59, 6.75, 7.43, 10.17, 12.28.

25 実施例 13 (12) : (5 - ((2, 6-ジメチル-4 - (((2S) - 4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2-フルオロフェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : Rf 0.55 (クロロホルム：メタノール：酢酸＝9：1：0.1)；

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.58, 4.18, 4.55, 6.59, 6.75, 7.13, 7.56, 7.72, 10.29。

- 5 実施例 13 (13) : (5 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - メチルフェニル) 酢酸

性状：結晶；

- 10 TLC : Rf 0.36 (n - ヘキサン：酢酸エチル：酢酸＝50：50：1)；

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.17, 2.19, 2.35, 2.84, 3.21, 3.39, 3.52, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.90, 7.09, 7.28, 7.47, 7.56, 9.99。

- 15 実施例 13 (14) : (5 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) 酢酸

性状：結晶；

- 20 TLC : Rf 0.37 (n - ヘキサン：酢酸エチル：酢酸＝50：50：1)；

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.57, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.12, 7.30, 7.58, 7.71, 10.12。

- 実施例 13 (15) : (3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - (((2S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

- 25 TLC : Rf 0.60 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.51, 4.23, 4.59,

6.59, 6.72, 6.79, 6.94, 7.24, 7.29, 7.57, 7.66, 10.08。

実施例 13 (16) : (5 - ((2, 3 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) 酢酸

5 性状 : 結晶 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.59, 4.21, 4.59, 6.59, 6.76, 6.94, 7.13, 7.25, 7.57, 7.73, 10.20, 12.46。

10 実施例 13 (17) : (5 - ((2, 3 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - メチルフェニル) 酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.15, 2.18, 2.26, 2.84, 3.21, 3.40, 3.52, 4.21, 4.59, 6.59, 6.77, 6.93, 7.09, 7.23, 7.47, 7.57, 10.06。

実施例 13 (18) : (5 - ((2, 6 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 2 - メチルフェニル) 酢酸

性状 : 結晶 ;

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.50 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.52, 4.17, 4.55, 6.59, 6.76, 7.09, 7.46, 7.56, 10.14。

25 実施例 13 (19) : (3 - ((2, 6 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4 - メチルフェニル) 酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.46 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.24, 2.32, 2.84, 3.16, 3.36, 3.52, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 7.02, 7.17, 7.28, 9.71.

5 実施例 13 (20) : (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム : メタノール : 酢酸 = 9 : 1 : 0.1) ;

10 <sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.28, 2.83, 3.16, 3.36, 3.56, 4.18, 4.56, 6.59, 6.76, 7.14, 7.54, 10.02.

実施例 13 (21) : (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-フルオロフェニル)酢酸

性状 : 結晶 ;

15 TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17, 2.38, 2.84, 3.21, 3.39, 3.56, 4.23, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.09, 7.18, 7.35, 7.54, 9.81.

20 実施例 13 (22) : (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)-4-メチルフェニル)酢酸

性状 : 結晶 ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.21, 2.40, 2.84, 3.21, 3.39, 3.51, 4.23, 4.59, 6.60, 6.72, 6.79, 6.91, 7.01, 7.16, 7.25, 7.35, 9.55.

25 実施例 13 (23) : (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル)メ

トキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : Rf 0.47 (クロロホルム：メタノール=9：1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.17, 2.26, 2.35, 2.84, 3.21, 3.39, 3.46, 4.23,

5 4.59, 6.61, 6.76, 6.91, 7.28, 7.43, 10.00。

実施例 13 (24) : (4-クロロ-3-((4-((2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

10 TLC : Rf 0.46 (クロロホルム：メタノール=9：1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.39, 3.73, 4.21, 4.40, 4.57, 6.66, 6.88, 7.06, 7.37, 7.73, 8.51。

実施例 13 (25) : (2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

15

性状：結晶；

TLC : Rf 0.46 (クロロホルム：メタノール：酢酸=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.16, 2.26, 2.84, 3.22, 3.40, 3.67, 4.22, 4.59, 6.59, 6.76, 6.95, 7.26, 7.37, 7.61, 7.80, 10.29, 12.46。

実施例 13 (26) : (2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

20

性状：結晶；

TLC : Rf 0.39 (n-ヘキサン：酢酸エチル：酢酸=66：33：1)；

25

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.23, 2.83, 3.16, 3.36, 3.67, 4.18, 4.55, 6.59,

6.75, 7.38, 7.60, 7.79, 10.39。

実施例 13 (27) : (2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

5 性状：結晶；

TLC : Rf 0.42 (n-ヘキサン : 酢酸エチル : 酢酸 = 66 : 33 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.18, 2.36, 2.84, 3.21, 3.39, 3.66, 4.24, 4.59, 6.59, 6.72, 6.79, 6.92, 7.31, 7.37, 7.61, 7.79, 10.21。

10 実施例 13 (28) : (4-クロロ-3-((4-((3R)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イルメトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

15 <sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38, 3.72, 3.92, 4.02, 4.16, 4.51, 4.71, 6.63, 6.84, 6.89, 7.05, 7.18, 7.30, 7.37, 7.73, 8.51。

実施例 13 (29) : (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((3R)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

20 性状：結晶；

TLC : Rf 0.39 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30, 2.38, 3.73, 3.88, 3.99, 4.16, 4.50, 4.69, 6.63, 6.73, 6.98, 7.05, 7.09, 7.37, 7.73, 8.52。

25 実施例 13 (30) : (4-クロロ-3-((4-((2S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : R f 0.40 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

$^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38, 3.13, 3.40, 3.73, 4.10, 4.22, 5.15, 6.65, 6.85, 7.05, 7.17, 7.37, 7.73, 8.51。

5 実施例 13 (31) : (3-((4-(1, 3-ベンゾジオキソール-2-イルメトキシ)-2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)-4-クロロフェニル) 酢酸

性状：結晶；

TLC : R f 0.39 (クロロホルム：メタノール＝9：1)；

10  $^1\text{H-NMR}$  : ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38, 3.72, 4.27, 6.44, 6.66, 6.85, 7.05, 7.37, 7.73, 8.50。

実施例 14 : メチル 2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) プロパノエート

アルゴン雰囲気下、メチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセテート (300 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (14 mL) に、 $-78^\circ\text{C}$  で、ヨウ化メチル (0.26 mL) およびリチウム N, N-ジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液 (1.5M, 2.32 mL) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (245 mg) を得た。

TLC : R f 0.37 (n-ヘキサン：酢酸エチル＝4：1)。

25 実施例 15 : メチル 2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル) -2-メチルプロパノエート

アルゴン雰囲気下、実施例 14 で製造した化合物 (239 mg) のテトラ

ヒドロフラン溶液 (5 mL) に、 $-78^{\circ}\text{C}$  で、ヨウ化メチル (0.01 mL) およびリチウム N, N-ジイソプロピルアミドシクロヘキサン溶液 (1.5M, 0.83 mL) を滴下した。反応混合物を室温まで昇温しながら 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 8 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (118 mg) を得た。

TLC: Rf 0.42 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

10 実施例 16: メチル 2-(3-アミノ-4-クロロフェニル)-2-メチルプロパノエート

実施例 15 で製造した化合物 (116 mg) を酢酸 (2.5 mL) と水 (0.5 mL) の混合溶媒に溶解した。反応混合物を  $80^{\circ}\text{C}$  に加温し、鉄粉 (133 mg) を加え、30 分間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (102 mg) を得た。

TLC: Rf 0.26 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1)。

20 実施例 17: 2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド

アルゴン雰囲気下、2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) 安息香酸 (488 mg: 実施例 3 で製造した化合物の代わりにメチル 4-ヒドロキシ-2-クロロベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施例 9 → 実施例 10 と同様に操作をして製造した。) の 1, 2-ジメトキシエタン溶液 (4.5 mL)

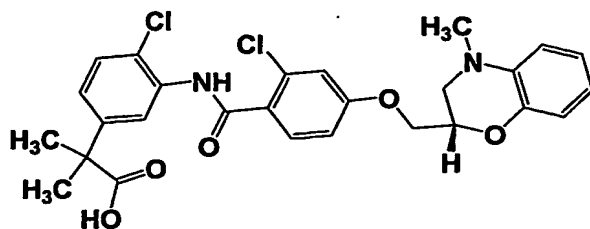
L) に、オキサリルクロリド (0.3mL) およびN, N-ジメチルホルムアミド (1滴) を加え、40℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、標題化合物を得た。

5 実施例 18 : メチル 2- (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパノエート

10 実施例 16 で製造した化合物 (100mg) の塩化メチレン溶液 (1.8mL) に、実施例 17 で製造した化合物の塩化メチレン溶液 (1.8mL) を滴下した。反応混合物にピリジン (0.057mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製して、以下の  
15 物性値を有する標題化合物 (164mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.41 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 19 : 2- (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸



20

実施例 18 で製造した化合物 (162mg)、テトラヒドロフラン (1.5mL) およびメタノール (1.5mL) の混合物に、1N水酸化ナトリウム水溶

液 (0.6 mL) を加え、50℃で4時間攪拌した。さらに2 N水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に2 N塩酸 (0.6 mL) を加えて中和し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン：酢酸エチル=9：1→4：1) にて精製して、以下の物性値を有する本発明化合物 (124 mg) を得た。

性状：アモルファス；

TLC：R<sub>f</sub> 0.26 (n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1)；

<sup>1</sup>H-NMR：(CDCl<sub>3</sub>) δ 1.64, 2.91, 3.25, 3.38, 4.18, 4.27, 4.66, 6.71, 6.87, 6.96, 7.04, 7.11, 7.36, 7.88, 8.71。

実施例 20：(4-クロロ-3-ニトロフェニル) ((トリメチルシリル) オキシ) アセトニトリル

アルゴン雰囲気下、4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (3.71 g)、ヨウ化亜鉛 (128 mg) および塩化メチレン (50 mL) の混合物に、氷冷下トリメチルシリルシアニド (2.9 mL) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に1 N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (5.95 g) を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)。

実施例 21：(4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ヒドロキシ) 酢酸

実施例 20 で製造した化合物 (5.95 g) の酢酸 (30 mL) 溶液に、濃塩酸 (30 mL) を加え、90℃で一晩攪拌した。反応混合物を冷却した後、氷にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (4.48 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.14 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 2 2 : エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ヒドロキシ) アセテート

- 5 実施例 2 1 で製造した化合物 (4.48 g) のエタノール溶液 (50 mL) に、  
p-トルエンスルホン酸 (367 mg) を加え、70℃で4時間攪拌した。  
反応混合物を冷却し、水を加えた後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を水  
および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去  
して、以下の物性値を有する標題化合物 (4.83 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

10 実施例 2 3 : エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (オキシ) アセテート

- 実施例 2 2 で製造した化合物 (1.59 g) の酢酸溶液 (10 mL) に、氷冷  
下 10% 次亜塩素酸ナトリウム水溶液 (6.78 g) を加え、同温度で1時間攪  
拌した。反応混合物に酢酸 (10 mL) および下 10% 次亜塩素酸ナトリウ  
ム水溶液 (6.78 g) を加え、さらに酢酸 (10 mL) および下 10% 次亜塩  
15 素酸ナトリウム水溶液 (6.78 g) を加え、2時間攪拌した。反応混合物に水  
を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) にて精製  
20 して、以下の物性値を有する標題化合物 (414 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 2 4 : エチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) (ジフルオロ) アセテート

- アルゴン雰囲気下、実施例 2 3 で製造した化合物 (414 mg) の塩化メ  
チレン溶液 (5 mL) に、氷冷下ジエチルアミノスルファートリフルオリド  
25 (DAST) (311 mg) を加え、室温で2時間攪拌し、次いで45℃で

4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。(n-ヘキサン：酢酸エチル=9：7)にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物(278mg)を得た。

- 5 TLC：R<sub>f</sub> 0.57 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)。

実施例25：エチル(3-アミノ-4-クロロフェニル)(ジフルオロ)アセテート

- 実施例24で製造した化合物(253mg)を酢酸(3mL)と水(0.3mL)の混合溶媒に溶解した。反応混合物に鉄粉(253mg)を80℃で  
10 加え、同温度で30分間攪拌した。反応混合物を氷にあげ、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒(1：1)で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物(194mg)を得た。

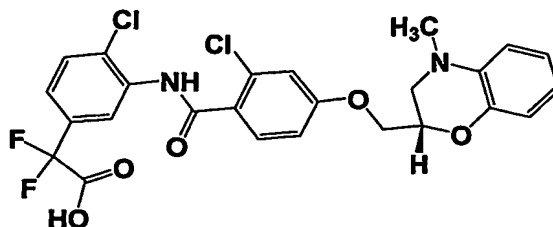
TLC：R<sub>f</sub> 0.48 (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1)。

- 15 実施例26：エチル(4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)アセテート

- アルゴン雰囲気下、実施例25で製造した化合物(180mg)、ピリジン(0.5mL)および塩化メチレン(1mL)の混合物に、氷冷下、実施例  
20 17で製造した化合物(303mg)の塩化メチレン溶液(4mL)を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→3：1)にて精製して、以下の物性  
25 値を有する標題化合物(207mg)を得た。

TLC：R<sub>f</sub> 0.55 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1)。

実施例 27 : (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジンを2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)(ジフルオロ)酢酸



- 5 実施例 26 で製造した化合物 (207 mg)、エタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 塩化メチレン : メタノール = 9 : 1) にて精製した。得られた固体をメチル tert-ブチルエーテルで洗浄して、以下の物性値を有する本発明化合物 (135 mg) を得た。

性状 : アモルファス ;

- 15 T L C : R f 0.50 (塩化メチレン : メタノール : 水 = 80 : 20 : 1) ;  
 $^1\text{H-NMR}$  : (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.84, 3.17, 3.37, 4.28, 4.57, 6.59, 6.76, 7.09, 7.21, 7.40, 7.58, 7.80, 10.12。

実施例 28 : エチル (アセチルオキシ) (4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセテート

- 20 アルゴン雰囲気下、実施例 22 で製造した化合物 (1.46 g) のピリジン溶液 (6 mL) に、無水酢酸 (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンで共沸して、以下の物性値を有する標題化合物

(1.94 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.56 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 29 : エチル (アセチルオキシ) (3-アミノ-4-クロロフェニル) アセテート

- 5 実施例 28 で製造した化合物 (1.94 mg) を酢酸 (10 mL) と水 (1 mL) の混合溶媒に溶解した。反応混合物に鉄粉 (1.57 mg) を 80 °C で加え、同温度で 30 分間攪拌した。反応混合物を氷にあげ、n-ヘキサンと酢酸エチルの混合溶媒 (1 : 1) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.53 g) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.47 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1)。

実施例 30 : エチル (アセチルオキシ) (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) アセテート

- 15 ト  
アルゴン雰囲気下、実施例 29 で製造した化合物 (196 mg)、ピリジン (0.5 mL) および塩化メチレン (1 mL) の混合物に、氷冷下、実施例 17 で製造した化合物 (303 mg) の塩化メチレン溶液 (4 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。
- 20 有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (207 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.39 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

- 25 実施例 31 : エチル (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-2-イル

ル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (ヒドロキシ) アセテート

- 実施例 30 で製造した化合物 (207 mg) を、エタノールとテトラヒドロフランの混合溶媒 (6 mL, 2 : 1) に溶解し、炭酸カリウム (138 mg) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を冷却した後、水を加え、  
5 酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して、以下の物性値を有する標題化合物 (169 mg) を得た。

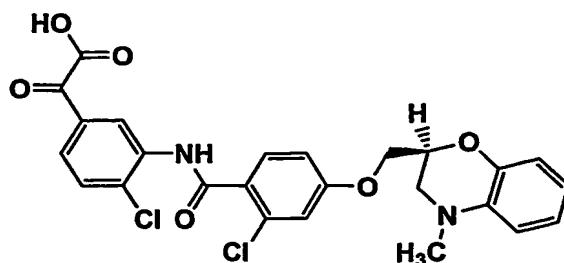
TLC : R<sub>f</sub> 0.38 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

- 実施例 32 : エチル (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) アセテート

- アルゴン雰囲気下、実施例 31 で製造した化合物 (159 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL)、ジメチルスルホキシド (2 mL) および酢酸エチル (4 mL) の混合物に、氷冷下三酸化硫黄・ピリジン錯体 (1  
15 39 mg) を加え、同温度で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 2 : 1) にて精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (104 mg) を得た。

- 20 TLC : R<sub>f</sub> 0.69 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)。

実施例 33 : (4-クロロ-3-((2-クロロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸



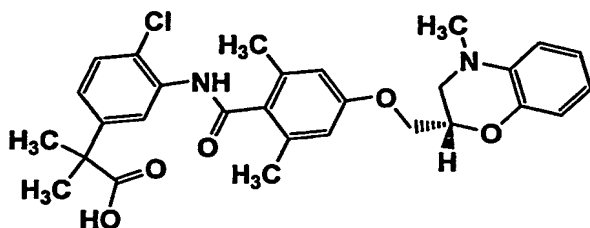
実施例 3 2 で製造した化合物 (104 mg)、エタノール (2 mL) およ  
 びテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液  
 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 1 N 塩酸を加え  
 5 て中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄  
 し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1→塩  
 化メチレン：メタノール=9：1) にて精製して、以下の物性値を有する本  
 発明化合物 (37 mg) を得た。

10 性状：アモルファス；

TLC：R<sub>f</sub> 0.45 (塩化メチレン：メタノール：水=80：20：1)；

<sup>1</sup>H-NMR：(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.84, 3.17, 3.37, 4.30, 4.58, 6.60, 6.76, 7.09,  
 7.21, 7.67, 8.10, 10.19。

15 実施例 3 4：2-((4-クロロ-3-((2,6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾキサジン-2-イル)メトキシ)ベンゾイル)アミノ)フェニル)-2-メチルプロパン  
酸



実施例 1 6 で製造した化合物 (121 mg) と、2,6-ジメチル-4-

(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサ  
ジンを 2 - イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (211 mg) (メチル  
4 - ヒドロキシ - 2, 6 - ジメチルベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施  
例 9 → 実施例 → 10 と同様に操作をして製造した化合物) を用いて、実施例  
5 18 と同様の操作を行ない、実施例 19 に記載の操作を経て、以下の物性値  
を有する標題化合物 (132 mg) を得た。

性状：結晶；

TLC : R<sub>f</sub> 0.17 (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47, 2.32, 2.84, 3.16, 3.36, 4.18, 4.55, 6.59,  
10 6.75, 7.24, 7.48, 7.55, 9.94。

実施例 34 (1) : 2 - (4 - クロロ - 3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 -  
(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジ  
ン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) - 2 - メチルプ  
ロパン酸

15 実施例 16 で製造した化合物 (139 mg) と、2, 5 - ジメチル - 4 -  
(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサ  
ジンを 2 - イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (211 mg) (メチル  
4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチルベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施  
例 9 → 実施例 → 10 と同様に操作をして製造した化合物) を用いて、実施例  
20 18 と同様の操作を行ない、実施例 19 に記載の操作を経て、以下の物性値  
を有する標題化合物 (211 mg) を得た。

性状：アモルファス；

TLC : R<sub>f</sub> 0.18 (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.47, 2.18, 2.42, 2.84, 3.21, 3.39, 4.24, 4.60,  
25 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.22, 7.41, 7.47, 7.57, 9.69。

実施例 35 : 2 - (3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 - ((2 S) - 4 - メチ

ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ  
シ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) -2-メチルプロパン酸  
 メチル 2- (3-アミノ-4-メチルフェニル) -2-メチルプロパノ  
 エート (132 mg) (実施例16と同様の方法で製造した化合物) と、  
 5 5-ジメチル-4- (((2S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1,  
 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (210  
 mg) (メチル 4-ヒドロキシ-2, 5-ジメチルベンゾエートを用いて、  
 実施例8→実施例9→実施例→10と同様に操作をして製造した化合物) を  
 用いて、実施例18と同様の操作を行ない、実施例19に記載の操作を経て、  
 10 以下の物性値を有する標題化合物 (202 mg) を得た。

性状：結晶；

TLC : R<sub>f</sub> 0.43 (クロロホルム：メタノール：酢酸エチル=9：1：0.1)；

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.45, 2.18, 2.20, 2.40, 2.84, 3.21, 3.39, 4.23,  
 15 4.59, 6.60, 6.75, 6.91, 7.10, 7.19, 7.32, 7.37, 9.56, 12.29。

実施例36：メチル 2- (4-クロロ-3-ニトロフェニル) シクロプロ  
パノエート

メチル (4-クロロ-3-ニトロフェニル) アセテート (2.0 g) および  
 ジブロモエタン (3.8 mL) のN-メチル-2-ピロリドン (58 mL) 溶  
 20 液に室温で水素化ナトリウム (766 mg) を加えた。室温で1時間、4  
 0℃で1時間、60℃で1時間攪拌した。さらに水素化ナトリウム (766  
 mg) を加えて20分間攪拌した。反応溶液を氷冷下で1N塩酸に加え、ヘ  
 キサン-酢酸エチル (1：1) で抽出し飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸  
 マグネシウムで乾燥した。ろ過後、濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラ  
 25 フィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=6：1) により精製して、以下の物性  
 値を有する標題化合物 (762 mg) を得た。

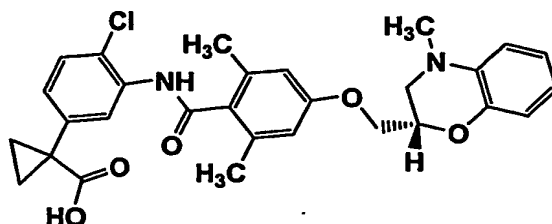
TLC : R<sub>f</sub> 0.62 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 37 : メチル 2- (4-クロロ-3-アミノフェニル) シクロプロ  
パノエート

実施例 36 で製造された化合物 (899 mg) を用いて、実施例 16 と同  
5 様の方法により、以下の物性値を有する標題化合物 (769 mg) を得た。

TLC : R<sub>f</sub> 0.58 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1)。

実施例 38 : 1- (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- ((2  
S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾキサジン-2  
-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボ  
10 ン酸



実施例 37 で製造した化合物 (138 mg) と、2, 6-ジメチル-4-  
(((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサ  
ジニン-2-イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (211 mg) (メチル  
15 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施  
例 9 → 実施例 → 10 と同様に操作をして製造した化合物) を用いて、実施例  
18 と同様の操作を行ない、実施例 19 に記載の操作を経て、以下の物性値  
を有する標題化合物 (79 mg) を得た。

性状 : 結晶 ;

20 TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

<sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13, 1.47, 2.32, 2.84, 3.16, 3.36, 4.18, 4.56,  
6.59, 6.76, 7.21, 7.43, 7.54, 9.93。

実施例 38 (1) : 1 - (4 - クロロ - 3 - ((2, 5 - ジメチル - 4 -  
(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジ  
ン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパン  
カルボン酸

- 5 実施例 37 で製造した化合物 (138 mg) と、2, 5 - ジメチル - 4 -  
(((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサ  
ジン - 2 - イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (211 mg) (メチル  
4 - ヒドロキシ - 2, 5 - ジメチルベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施  
例 9 → 実施例 → 10 と同様に操作をして製造した化合物) を用いて、実施例  
10 18 と同様の操作を行ない、実施例 19 に記載の操作を経て、以下の物性値  
を有する標題化合物 (79 mg) を得た。

性状 : アモルファス ;

TLC : R<sub>f</sub> 0.59 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- <sup>1</sup>H-NMR : (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.13, 1.46, 2.18, 2.42, 2.84, 3.21, 3.39, 4.24,  
15 4.60, 6.59, 6.72, 6.79, 6.91, 7.20, 7.42, 7.56, 9.67。

実施例 38 (2) : 1 - (4 - クロロ - 3 - ((2 - エチル - 4 - (((2 S)  
- 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾキサジン - 2 - イ  
ル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸

- 実施例 37 で製造した化合物 (207 mg) と、2 - エチル - 4 - (((2  
20 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジン -  
2 - イル) メトキシ) ベンゾイルクロリド (211 mg) (メチル 4 - ヒ  
ドロキシ - 2 - エチルベンゾエートを用いて、実施例 8 → 実施例 9 → 実施例  
→ 10 と同様に操作をして製造した化合物) を用いて、実施例 18 と同様の  
操作を行ない、実施例 19 に記載の操作を経て、以下の物性値を有する標題  
25 化合物 (330 mg) を得た。

性状 : アモルファス ;

TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27, 1.34, 1.71, 2.93, 2.93, 3.28, 3.42, 4.17, 4.29, 4.67, 6.73, 6.86, 7.10, 7.34, 7.49, 7.94, 8.56.

実施例 39 : プロスタノイド DP 受容体発現細胞を用いたリガンド結合実験

5 ヒト DP 受容体を発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を培養し、一般的な方法にしたがって膜画分を調製した。

ポリエチレン製チューブに調製した膜画分  $50\ \mu\text{L}$  (膜蛋白質量 :  $42.65\ \mu\text{g}$ )、アッセイ緩衝液 ( $1\ \text{mmol/L}$  EDTA、 $5\ \text{mmol/L}$   $\text{Mg}^{2+}$  および  $10\ \text{mmol/L}$   $\text{Mn}^{2+}$  を含む  $25\ \text{mmol/L}$  HEPES- $\text{NaOH}$ 、 $\text{pH} 7.4$ )  $100\ \mu\text{L}$ 、媒体 (ジメチルスルホキシド ; DMSO) または本発明化合物  $1\ \mu\text{L}$  (DMSO の終濃度 :  $0.5\%$ ) および  $10\ \text{nmol/L}$   $[\text{}^3\text{H}]\text{-PGD}_2$  を  $50\ \mu\text{L}$  (終濃度 :  $2.5\ \text{nmol/L}$ ) を入れ室温でインキュベーションした。非特異的結合群では媒体の代わりに  $2\ \text{mmol/L}$  の  $\text{PGD}_2$  を添加した ( $\text{PGD}_2$  の終濃度 :  $10\ \mu\text{mol/L}$ )。20 分後、  
15 チューブに  $1\ \text{mL}$  の氷冷した洗浄用緩衝液 ( $0.01\%$  ウシ血清アルブミン (BSA) および  $100\ \text{mmol/L}$   $\text{NaCl}$  を含む  $10\ \text{mmol/L}$  Tris-HCl 緩衝液、 $\text{pH} 7.4$ ) を添加して反応を停止させた。直ちに減圧下吸引ろ過して膜画分をガラス繊維ろ紙 (GF/B) 上にトラップした。ガラス繊維ろ紙上の膜画分を洗浄用緩衝液約  $2\ \text{mL}$  で 1 回洗浄後、ガラス繊維ろ紙を乾燥させた。乾燥させたガラス繊維ろ紙をガラスバイアルに入れ、液体シンチレーションカクテルを添加後、放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

$[\text{}^3\text{H}]\text{-PGD}_2$  の DP 受容体への特異的結合量は、非特異的結合群以外の群の放射活性から非特異的結合群の放射活性を差し引いて算出した。媒体群  
25 および本発明化合物群における  $[\text{}^3\text{H}]\text{-PGD}_2$  の特異的結合量から本発明化合物による阻害率を算出し、推定された  $\text{IC}_{50}$  値 (媒体群における特異的結

合量を50%阻害するのに要する本発明化合物の濃度)から下式に従い $K_i$ 値(本発明化合物の解離定数)を算出した。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([L] * / K_d))$$

[L] \* : [ $^3H$ ]-PGD<sub>2</sub>の濃度 (2.5 nmol/L)

5  $K_d$  : [ $^3H$ ]-PGD<sub>2</sub>の解離定数

なお、[ $^3H$ ]-PGD<sub>2</sub>の $K_d$ 値は、前記の方法に準じて種々濃度の [ $^3H$ ]-PGD<sub>2</sub>添加時の特異的結合量を算出し、非線形回帰分析より推定した。

上記の測定結果から、本発明化合物は10  $\mu$ mol/L以下の $K_i$ 値で、DP受容体に対して結合することがわかった。

#### 10 実施例40：プロスタノイドDP受容体発現細胞を用いたDP受容体拮抗活性の測定

ヒトDP受容体を安定的に発現させたCHO細胞を調製し、24ウェル培養プレートに $1 \times 10^5$  cells/ウェルの細胞密度で播種し、5%CO<sub>2</sub>、37℃で2日間培養した。各ウェルをMEM(ミニマム エッセンシャル メ  
15 ディウム; minimum essential medium) 500  $\mu$ Lで洗浄後、2  $\mu$ mol/Lのジクロフェナックを含むMEMを500  $\mu$ L添加し37℃で10分間インキュベーションした。上清を吸引して除去した後、1 mmol/L 3-イソブチルー1-メチルキサンチン、2  $\mu$ mol/L ジクロフェナックおよび1%BSAを含むMEM(アッセイメディウム) 450  $\mu$ Lを加え、  
20 37℃で10分間インキュベーションした。PGD<sub>2</sub>と媒体を含むアッセイメディウム、またはPGD<sub>2</sub>と本発明化合物を含むアッセイメディウム50  $\mu$ L (PGD<sub>2</sub>の終濃度: 10 nmol/L)を添加して反応を開始し、37℃でインキュベーションした。10分後、氷冷したトリクロロ酢酸(TCA)(10%w/v) 500  $\mu$ Lを添加して反応を停止させた。この反応液を1  
25 回凍結(-80℃)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし、13,000 rpmで3分間遠心した。上清を採取し、上清中のcAMP濃度を c

AMP エンザイムイムノアッセイ バイオトラック（登録商標）システム（c AMP アッセイ キット；Amersham 社製）を用いてエンザイムイムノアッセイ法で測定した。すなわち、上記で得られた上清 200  $\mu$ L を 0.5 mol/L トリー n-オクチルアミンのクロロホルム溶液 200  $\mu$ L と混合し、有機層に TCA を抽出したのち、水層をサンプルとして c AMP アッセイ キットに記載されている方法に順じてサンプル中の c AMP 量を定量した。

本発明化合物の DP 受容体拮抗作用の強度は、PGD<sub>2</sub> がサブマキシマム（submaximum）な c AMP 産生量を示す 10 nmol/L における c AMP 産生量に対する抑制率から IC<sub>50</sub> 値（本発明化合物非存在下における c AMP 産生量を 50% 阻害するのに要する本発明化合物の濃度）として算出した。

上記の測定結果から、本発明化合物は 10  $\mu$ mol/L 以下の IC<sub>50</sub> 値で、DP 受容体に対して拮抗することがわかった。

#### 15 製剤例 1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 1 万錠を得た。

・(3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイ	
20 ル) アミノ)-4-フルオロフェニル) 酢酸	..... 100 g
・カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	..... 20 g
・ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	..... 10 g
・微結晶セルロース	..... 870 g

#### 製剤例 2

25 以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 mL ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20

mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

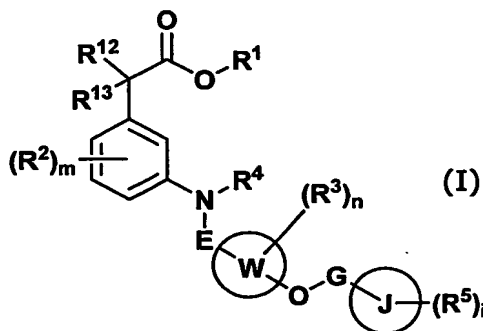
- ・ (3 - ((2, 3 - ジメチル - 4 - (((2 S) - 4 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - 1, 4 - ベンゾオキサジンを 2 - イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) - 4 - フルオロフェニル) 酢酸 ..... 200 g
- 5 ・ マンニトール ..... 20 g
- ・ 蒸留水 ..... 50 L

#### 産業上の利用可能性

- 一般式 (I) で示される本発明化合物は、DP 受容体に結合し、拮抗するため、DP 受容体が介在する疾患、例えばアレルギー性疾患（例えば、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなど）、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球
- 10 増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患（例えば、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎など）、痒みに伴う行動（引っかき行動、殴打など）により二次的に発生する疾患（例えば、白内障、網膜剥離、炎症、感染、睡眠障害など）、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、
- 15 慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、または多発性硬化症等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。また、睡眠または血小板凝集にも関わっており、これらの疾患にも有用であると考えられる。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I)



- 5 (式中、R<sup>1</sup>は、(1)水素原子、(2)C 1～4アルキル基、(3)C 2～4アルケニル基、または(4)ベンジル基を表わし、Eは、-CO-基、-SO<sub>2</sub>-基、または-CH<sub>2</sub>-基を表わし、R<sup>2</sup>は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)C 1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)
- 10 -OR<sup>8</sup>基で置換されたC 1～4アルキル基、(12)酸化されたC 1～6アルキル基、(13)-SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>基、(14)-SOR<sup>11</sup>基、または(15)-SR<sup>11</sup>基を表わすか、または隣接する炭素原子に置換する2つのR<sup>2</sup>が一緒になって、(1)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基（該C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。）、または(2)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルケニレン基（該C 2～5アルケニレン基は、置換基で置換されていてもよい。）、を表わし、R<sup>3</sup>は、(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)C 1～6アルコキシ基、(4)水酸基、(5)トリハロメチル基、(6)シアノ基、(7)フェニル基、(8)ピリジル基、(9)ニトロ基、(10)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>基、(11)-OR<sup>8</sup>で置換されたC 1～4アルキル基、(12)酸化されたC 1～6アルキル基、(13)-
- 15
- 20

- $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 基、(14)– $\text{SOR}^{11}$ 基、または(15)– $\text{SR}^{11}$ 基を表わし、 $\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、 $\text{R}^8$ は、C 1～4アルキル基、フェニル基、またはピリジル基を表わし、 $\text{R}^4$ は、(1)水素原子、(2)C 1～6アルキル基、(3)ベンジル基、または(4)酸化されたC 1～6アルキル基を表わし、 $\text{R}^5$ は、(1)C 1～6アルキル基、(2)C 1～10アルコキシ基、(3)C 1～6アルコキシ基で置換されたC 1～6アルキル基、(4)ハロゲン原子、(5)水酸基、(6)トリハロメチル基、(7)ニトロ基、(8)– $\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 基、(9)フェニル基、(10)フェノキシ基、(11)オキシ基、(12)C 2～6アシル基、(13)シアノ基、(14)– $\text{SO}_2\text{R}^{11}$ 基、(15)– $\text{SOR}^{11}$ 基、(16)– $\text{SR}^{11}$ 基、または(17)酸化されたC 1～6アルキル基を表わし、 $\text{R}^9$ および $\text{R}^{10}$ は、それぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、 $\text{R}^{11}$ は、C 1～6アルキル基または置換されてもよいフェニル基を表わし (ただし、 $\text{R}^2\sim\text{R}^5$ における $\text{R}^6\sim\text{R}^{11}$ は、同じでもそれぞれ独立して異なってもよい。)、 $\text{W}$  は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、Gは、(1)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 1～6アルキレン基、(2)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルケニレン基、または(3)窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる0～2個のヘテロ原子を含むC 2～6アルキニレン基を表わし、 $\text{J}$  は、C 5～12の単環もしくは二環の炭素環、または5～12員の単環もしくは二環の複素環を表わし、mは0または1～4の整数を表わし、nは0または1～4の整数を表わし、iは0または1～11の整数 (ただし、mが2以上を表わすとき、 $\text{R}^2$ は同じでも異なってもよく、nが2以上を表わすとき、 $\text{R}^3$ は同じでも異なってもよく、iが2以上を表わすとき、 $\text{R}^5$ は同じでも異なってもよい。)を表わし、 $\text{R}^{12}$ および $\text{R}^{13}$ は、

それぞれ独立して、(1)酸化されていてもよいC 1～4アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)トリハロメチル基、(4)保護されていてもよい水酸基、(5)保護されていてもよいアミノ基、(6)置換されていてもよいフェニル基、(7)置換されていてもよいピリジル基、もしくは(8)水素原子を表わすか、またはR<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が一緒になって、(1)オキソ基、(2)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5アルキレン基（該C 2～5アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。）、もしくは(3)置換されていてもよいC 1～6アルキリデン基を表わす。ただし、R<sup>12</sup>とR<sup>13</sup>が同時に水素原子を表わす場合は、下記(1)～(32)からなる群から選ばれる化合物を表わす：

- (1) (3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-フルオロフェニル) 酢酸、
- (2) (4-クロロ-3-((2, 3-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (3) (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (4) (4-クロロ-3-((5-クロロ-2-フルオロ-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (5) (4-クロロ-3-((2, 5-ジメチル-4-(((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (6) (4-クロロ-3-((2-フルオロ-5-メチル-4-(((2S)-4-

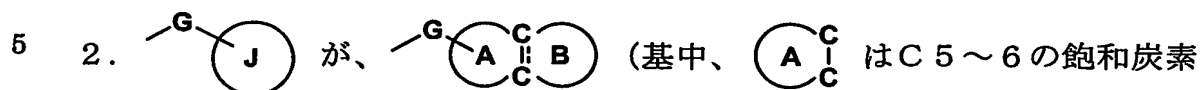
- ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (7) (4ークロロー3ー((2, 5ージフルオロー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メト
- 5 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (8) (3ー((2, 3ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)ー4ーメチルフェニル) 酢酸、
- (9) (3ー((2, 3ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージ
- 10 ヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)ー5ーメチルフェニル) 酢酸、
- (10) (3ー((2, 3ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- 15 (11) (3ー((2, 6ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (12) (3ー((2, 6ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾ
- 20 イル) アミノ)ー5ーメチルフェニル) 酢酸、
- (13) (5ー((2, 6ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ージヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)ー2ーフルオロフェニル) 酢酸、
- (14) (5ー((2, 5ージメチルー4ー(((2S)ー4ーメチルー3, 4ー
- 25 ジヒドロー2Hー1, 4ーベンゾオキサジンー2ーイル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)ー2ーメチルフェニル) 酢酸、


- (15) (5-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) 酢酸、
- 5 (16) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (17) (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-2-フルオロフェニル) 酢酸、
- 10 (18) (5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) 酢酸、
- (19) (5-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-2-メチルフェニル) 酢酸、
- 15 (20) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-4-メチルフェニル) 酢酸、
- (21) (3-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) 酢酸、
- 20 (22) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ)-4-フルオロフェニル) 酢酸、
- 25 (23) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾ


- イル) アミノ) -4-メチルフェニル) 酢酸、
- (24) (3-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸、
- 5 (25) (4-クロロ-3-((4-((2 R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (26) (2-クロロ-5-((2, 3-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト
- 10 キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (27) (2-クロロ-5-((2, 6-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト
- キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (28) (2-クロロ-5-((2, 5-ジメチル-4-(((2 S)-4-メチ
- 15 ル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メト
- キシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (29) (4-クロロ-3-((4-((3 R)-2, 3-ジヒドロ-1-ベン
- ゾフラン-3-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)
- フェニル) 酢酸、
- 20 (30) (4-クロロ-3-((2, 6-ジメチル-4-(((3 R)-5-メチル-2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、
- (31) (4-クロロ-3-((4-((2 S)-2, 3-ジヒドロ-1-ベン
- ゾフラン-2-イル) メトキシ) -2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ)
- 25 フェニル) 酢酸、および
- (32) (3-((4-(1, 3-ベンゾジオキソール-2-イル) メトキシ) -


2, 6-ジメチルベンゾイル) アミノ) -4-クロロフェニル) 酢酸。)

で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

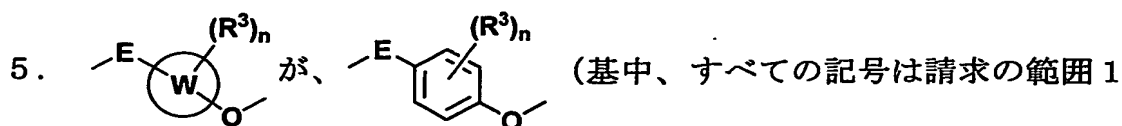


環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の飽和複素環を表わし、 はC 5～6の炭素

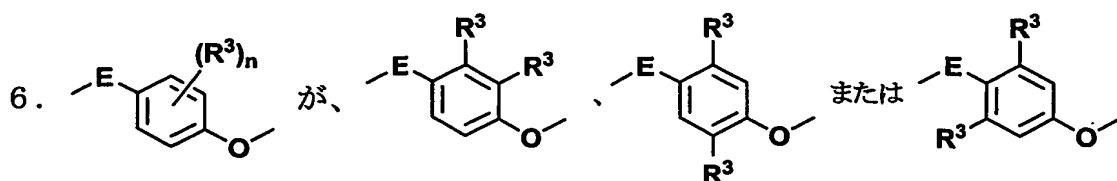
10 環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含む5～6員の複素環を表わし、 は単結合または二重結合を表わし、その他の記号は請求の範囲1と同じ意味を表わす。)である請求の範囲1記載の化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ。

15 3.  が、ジヒドロベンゾオキサジーン-2-イル、ベンゾジオキサン-2-イル、ベンゾオキサチアン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-2-イル、ジヒドロベンゾフラン-3-イル、ベンゾジオキソール-2-イル、インドリン-2-イル、およびインドリン-3-イルから選択される基である請求の範囲2記載の化合物。

20 4. nが2～4の整数である請求の範囲2記載の化合物。



と同じ意味を表わす。)である請求の範囲4記載の化合物。



(基中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) である請求の範囲 5 記載の化合物。

- 5 7.  $R^3$ が、それぞれ独立して(1)ハロゲン原子、(2)C 1～6 アルキル基、(3)C 1～6 アルコキシ基、または(4)トリハロメチル基である請求の範囲 6 記載の化合物。

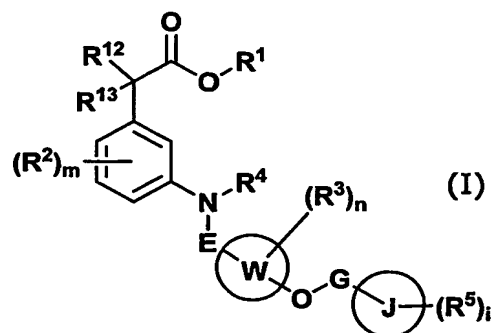
- 10 8.  $R^{12}$ および $R^{13}$ が、それぞれ独立して、(1)C 1～4 アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)保護されていてもよい水酸基、もしくは(4)水素原子を表わすか、または $R^{12}$ と $R^{13}$ が一緒になって、(1)オキシ基、または(2)1つの炭素原子が1つの酸素原子、窒素原子または硫黄原子と置き換わってもよいC 2～5 アルキレン基 (該C 2～5 アルキレン基は、置換基で置換されていてもよい。) である請求の範囲 2 記載の化合物。

15

9. (1) 2- (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、  
 (2) (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (ジフルオロ) 酢酸、  
 20 (3) (4-クロロ-3- ((2-クロロ-4- (((2S)-4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) (オキシ) 酢酸、

- (4) 2- (4-クロロ-3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、
- (5) 2- (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) -2-メチルプロパン酸、
- (6) 2- (3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -4-メチルフェニル) -2-メチルプロパン酸、
- (7) 1- (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- (8) 1- (4-クロロ-3- ((2, 5-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- (9) 1- (4-クロロ-3- ((2-エチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) シクロプロパンカルボン酸、
- (10) (4-クロロ-3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) フェニル) 酢酸、および
- (11) (3- ((2, 6-ジメチル-4- (((2 S) -4-メチル-3, 4-ジヒドロ-2 H-1, 4-ベンゾオキサジン-2-イル) メトキシ) ベンゾイル) アミノ) -5-メチルフェニル) 酢酸から選ばれる請求の範囲7記載の化合物。

## 10. 一般式 (I)



(式中、すべての記号は請求の範囲 1 と同じ意味を表わす。) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有する医薬組成物。

11. DP 受容体拮抗剤である請求の範囲 10 記載の医薬組成物。

12. DP 受容体介在性疾患の予防および／または治療剤である請求の範囲 10 記載の医薬組成物。

13. DP 受容体介在性疾患が、アレルギー性疾患、全身性肥満細胞症、全身性肥満細胞活性化障害、アナフィラキシーショック、気道収縮、蕁麻疹、湿疹、にきび、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、副鼻腔炎、片頭痛、鼻茸、過敏性血管炎、好酸球増多症、接触性皮膚炎、痒みを伴う疾患、痒みに伴う行動により二次的に発生する疾患、炎症、慢性閉塞性肺疾患、虚血再灌流障害、脳血管障害、自己免疫疾患、脳外傷、肝障害、移植片拒絶、慢性関節リウマチ、胸膜炎、変形性関節症、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、間質性膀胱炎、筋ジストロフィー、多発性筋炎、多発性硬化症、睡眠障害、または血小板凝集に関する疾患である請求の範囲 12 記載の医薬組成物。

1 4. アレルギー性疾患が、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、または食物アレルギーである請求の範囲 1 3 記載の医薬組成物。

5

1 5. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、抗ヒスタミン薬、メディエーター遊離抑制薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサン A 2 受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、ステロイド薬、 $\alpha$  アドレナリン受容体刺激薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、および一酸化窒素合成酵素阻害薬から選ばれる 1 種以上とを組み合わせからなる医薬。

10

1 6. DP 受容体介在性疾患の予防および／または治療のための医薬品の製造における請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

15

1 7. DP 受容体拮抗剤の製造における請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用。

20

1 8. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、それらの塩、それらの溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする DP 受容体介在性疾患の予防および／または治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/013983

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D265/36, 307/80, 319/20, 317/46, A61K31/538, 31/343,  
A61P37/08, 3/04, 17/04, 17/10, 11/02, 13/10, 21/00, 25/20,  
7/02, 25/06, 29/00, 11/00, 9/10, 37/06, 25/00, 1/16, 19/02,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D265/36, 307/80, 319/20, 317/46, A61K31/538, 31/343,  
A61P37/08, 3/04, 17/04, 17/10, 11/02, 13/10, 21/00, 25/20,  
7/02, 25/06, 29/00, 11/00, 9/10, 37/06, 25/00, 1/16, 19/02,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/078409 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 September, 2003 (25.09.03), Full text (Family: none)	1-17
A	WO 01/66520 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 September, 2001 (13.09.01), & EP 1262475 A1 & CA 2402174 A & AU 4106801 A & NO 20024281 A & US 2003/0176400 A1 & BR 109050 A	1-17
A	WO 86/05779 A1 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 09 October, 1986 (09.10.86), & JP 63-159342 A & EP 218728 A1 & CA 1273940 A & US 4994479 A & US 5116853 A & US 5140046 A	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 November, 2004 (29.11.04)

Date of mailing of the international search report  
14 December, 2004 (14.12.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/013983

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 1/04, 1/14, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 1/04, 1/14, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/013983

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention as set forth in claim 18 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D265/36, 307/80, 319/20, 317/46, A61K31/538, 31/343, A61P37/08, 3/04, 17/04, 17/10, 11/02, 13/10, 21/00, 25/20, 7/02, 25/06, 29/00, 11/00, 9/10, 37/06, 25/00, 1/16, 19/02, 1/04, 1/14, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>1</sup> C07D265/36, 307/80, 319/20, 317/46, A61K31/538, 31/343, A61P37/08, 3/04, 17/04, 17/10, 11/02, 13/10, 21/00, 25/20, 7/02, 25/06, 29/00, 11/00, 9/10, 37/06, 25/00, 1/16, 19/02, 1/04, 1/14, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	WO 03/078409 A1 (小野薬品工業株式会社) 2003.09.25 全文参照 (ファミリーなし)	1-17
A	WO 01/66520 A1 (小野薬品工業株式会社) 2001.09.13 & EP 1262475 A1 & CA 2402174 A & AU 4106801 A & NO 20024281 A & US 2003/0176400 A1 & BR 109050 A	1-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.11.2004

国際調査報告の発送日

14.12.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 86/05779 A1 (YAMANOUCI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1986. 10. 09 & JP 63-159342 A & EP 218728 A1 & CA 1273940 A & US 4994479 A & US 5116853 A & US 5140046 A	1 - 17

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
請求の範囲18に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。